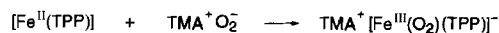
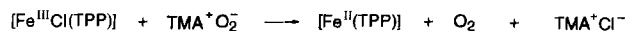


Epoxidierung von elektronenarmen Olefinen mit einem nucleophilen Peroxo(porphyrinato)-Fe^{III}-Komplex, dem Peroxo(tetramesitylporphyrinato)ferrat(1-)**

Marlene F. Sisemore, Judith N. Burstyn und Joan S. Valentine*

Häm-Komplexe, in denen ein Peroxoligand an Eisen gebunden ist, sind wahrscheinliche Zwischenstufen in den Reaktionen von Cytochrom P450 und verwandten Enzymen. Peroxo(porphyrinato)eisen(III)-Komplexe wurden als Modelle für solche Zwischenstufen synthetisiert und bezüglich ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften charakterisiert^[1,2]. In der Vergangenheit wurden die Reaktionen von Peroxoübergangsmetallkomplexen nach folgender Überlegung als elektrophil oder nucleophil eingeordnet^[3]: Elektrophile Peroxokomplexe reagieren bereitwillig mit normalen, also elektronenreichen Olefinen zu Epoxiden, während einige nucleophile Peroxokomplexe wie etwa [Pt(O₂)(PPH₃)₂] mit sehr elektronenarmen Olefinen, z.B. Tetracyanethylen reagieren^[4]. Auch oxidieren nur elektrophile Peroxokomplexe das Butylanion zum Butoxid^[5]. Der Oxo-diperoxorhenium(VII)-Komplex [Re(CH₃)O(O₂)₂(H₂O)] bildet insofern eine Ausnahme, als er elektronenreiche wie elektronenarme Substrate epoxidiert^[6]. Vorangegangene Untersuchungen von Peroxo(porphyrinato)eisen(III)-Komplexen ergaben, daß diese keine stark elektrophilen Reaktionen, z.B. die direkte Hydroxylierung von Kohlenwasserstoffen oder die Epoxidierung elektronenreicher Olefine, eingingen^[7,8]. Vielmehr wurde ihre nucleophile Natur bewiesen, wie etwa bei den Reaktionen von Mangan^[9] und Eisen-Peroxo(porphyrinato)komplexen^[10] mit Acylhalogeniden und bei den Reaktionen von Peroxo(porphyrinato)eisen(III)-Komplexen mit Aldehyden^[11] und mit Kohlendioxid^[12]. Wir erkannten kürzlich, daß die direkte Übertragung eines Sauerstoffatoms von einem gebundenen Peroxoliganden auf ein Olefin über einen nucleophilen Reaktionsweg möglich sein sollte, wenn wir ein elektronenarmes Olefin einsetzten. Wir berichten hier darüber, daß Peroxokomplexe von Eisen(III)-porphyrinen tatsächlich glatt mit elektronenarmen Olefinen wie Enonen und Chinonen zu den entsprechenden Epoxiden reagieren. Nach unserer Kenntnis ist dies das erste Mal, daß die direkte Addition von Sauerstoff an eine Olefindoppelbindung durch einen Peroxo(porphyrinato)eisen(III)-Komplex demonstriert werden konnte.

Um den elektronischen Charakter von Peroxo(porphyrinato)eisen(III)-Komplexen näher zu untersuchen, stellten wir [Fe(O₂)(TPP)]⁻^[7,13] in situ durch sechsstündiges Rühren von [FeCl(TPP)] (1.85 mM) mit Tetramethylammonium(TMA)-Superoxid^[14] im Überschuß in THF und anschließendes Abfiltrieren des überschüssigen Superoxids her^[7,15]. Zur Bildung des Eisen(III)-Komplexes werden zwei Äquivalente Superoxid benötigt (Schema 1)^[11]. Die Bildung von [Fe(O₂)(TPP)]⁻ wurde durch sein charakteristisches Vis-Spektrum^[1,2] belegt. Nach der Vorschrift von Regen und Whitesides^[5] wurde Butyllithium (1.5 M in Hexan) zu [Fe(O₂)(TPP)]⁻ gegeben und die erhaltene



Schema 1. Schrittweise Reaktion von [Fe^{III}Cl(TPP)] mit Superoxid zu [Fe^{III}(O₂)(TPP)]⁻.

Lösung zwischen 5 und 60 Minuten gerührt. Um eventuell entstandenes Butoxid vollständig abzufangen, wurde Acetanhydrid im Überschuß zugegeben und eine weitere Stunde gerührt. Gaschromatographisch konnte anschließend keinerlei Essigsäurebutylester nachgewiesen werden. Zur Kontrolle wurde [MoO₃(HMPA)]^[13,16] als bekanntermaßen elektrophiler Mo^{VI}-Peroxokomplex gleichartig behandelt. Hier wurde die Bildung von einem Äquivalent Essigsäureester pro Peroxoligand nachgewiesen. Diese Befunde bestätigten unsere frühere, auf die mangelnde Reaktivität gegenüber elektronenreichen Olefinen gestützte Schlußfolgerung^[7], daß Peroxo(porphyrinato)eisen(III)-Komplexe nicht elektrophil sind. In ähnlicher Weise wurden die Peroxo(tetraphenyl- und tetramesitylporphyrinato)komplexe mit elektronenarmen Olefinen umgesetzt^[15]. Ein Aliquot der Peroxokomplexlösung wurde jeweils vor der Zugabe des Substrats entnommen, um spektrophotometrisch das Vorliegen des Peroxokomplexes zu bestätigen^[17]. Zu weiteren Proben der Peroxokomplexlösung wurden zwei Äquivalente von entweder 2-Methyl-1,4-naphthochinon (Menadion) oder 2-Cyclohexen-1-on gegeben. Die Lösungen wurden kräftig gerührt und nach 2 bis 15 Minuten analysiert^[18]. Die Ergebnisse dieser Reaktionen sind für den TMP-Komplex in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1. Reaktionen von Peroxo(tetramesitylporphyrinato)ferrat(1-) mit Elektronenmangelolefinen.

Substrat	c ([FeCl(TMP)]) [mM]	Zeit [min]	c (Epoxid) [mM]	Ausbeute [a]
Menadion	0.10	10–15	0.076 ± 0.008	76 ± 8 %
KO ₂ (0.10 mM, Kontrolle)	0.00	10–15	0.008 ± 0.001	8 ± 1 %
H ₂ O ₂ /KHCO ₃ (0.10 mM, Kontrolle)	0.00	10–15	0.005 ± 0.001	5 ± 1 %
2-Cyclohexen-1-on	3.44	2–4	0.78 ± 0.06	23 ± 8 %
KO ₂ (3.44 mM, Kontrolle)	0.00	2–4	<0.10	< 3 %

[a] Die Ausbeuten beziehen sich auf die Anfangskonzentrationen von [FeCl(TMP)] bzw. vom Oxidationsmittel in den Kontrollreaktionen.

Die Reaktion des TMP-Eisen-Komplexes mit zwei Äquivalenten Menadion ergab Menadioneoxid in (76 ± 8)% Ausbeute. Mit dem TPP-Komplex erhielt man das Epoxid in (52 ± 10)% Ausbeute. Eine Kontrollreaktion mit KO₂^[19] erbrachte (8 ± 1)% Menadioneoxid. Mit dem TMP-Komplex^[20] und zwei Äquivalenten 2-Cyclohexen-1-on erhielt man (23 ± 8)% des entsprechenden Epoxids. Diese Ausbeute ließ sich auch durch einen großen Überschuß an Keton (80 Äquivalente) nicht steigern. Aus der Kontrollreaktion mit KO₂ ließen sich gaschromatographisch weniger als 3% Epoxid nachweisen.

Eine Titration von [Fe(O₂)(TMP)]⁻ mit 0.25 Äquivalentportionen Menadion wurde Vis-spektroskopisch verfolgt. Die Sorret-Bande des Anions (434 nm) nahm bei jeder Zugabe von Menadion um etwa 25% ab. Die eindeutigen isosbestischen Punkte bei 424 und 543 nm belegen, daß [Fe(O₂)(TMP)]⁻ direkt mit dem Olefin zum Epoxid reagiert hat. Die besten Ergebnisse wurden dann erhalten, wenn die aufeinanderfolgenden Menadionportionen innerhalb von 5 Minuten zugegeben wurden, was darauf schließen läßt, daß [Fe(O₂)(TMP)]⁻ langsam mit dem

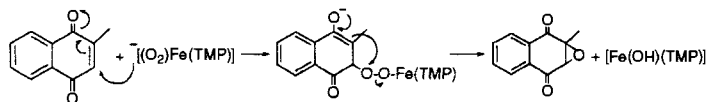
[*] Dr. J. S. Valentine, M. F. Sisemore
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, Los Angeles, CA 90095 (USA)
Telefax: Int. + 310/206-7197

Dr. J. N. Burstyn
Department of Chemistry, University of Wisconsin
Madison, WI 53706 (USA)

[**] Wir danken Dr. Arthur Cho, Dr. Christopher Foote, Dr. Jon Fukuto und Dr. David Myles für hilfreiche Diskussionen. Diese Arbeit wurde durch die National Science Foundation gefördert.

entstandenen Epoxid reagieren könnte. Dieser Schluß wurde in getrennten Versuchen bestätigt, in denen das Verschwinden des EPR-Signals des Peroxokomplexes sowie des HPLC-Peaks des Epoxids nachgewiesen wurden, wenn das Epoxid mit $[\text{Fe}(\text{O}_2)(\text{TMP})]^-$ umgesetzt wurde.

Wir schlagen für diese Reaktion einen Mechanismus analog dem vor, der für die Reaktion elektronenarmer Olefine mit basischem Wasserstoffperoxid HO_2^- angenommen wird (Schema 2)^[21, 22]: $[\text{Fe}(\text{O}_2)(\text{TMP})]^-$ greift Menadion (oder Cyclo-



Schema 2. Die Epoxidierung von Menadion (oder von 2-Cyclohexen-1-on) mit $[\text{Fe}(\text{O}_2)(\text{TMP})]^-$ verläuft vermutlich über eine Peroxyzwischenstufe, die zum Epoxid umlagert.

hexenon) unter Bildung einer Peroxyzwischenstufe an, die zum Menadioneperoxid und zu einem Porphyrinprodukt umlagert, dessen UV/Vis-Spektrum demjenigen von $[\text{Fe}(\text{OH})(\text{TMP})]$ ähnelt^[23]. Die organischen Produkte der Reaktion mit $[\text{Fe}(\text{O}_2)(\text{TMP})]^-$ sind die gleichen wie bei einer Reaktion mit HO_2^- , was auf gleichartige Mechanismen hindeutet. Man könnte deshalb vermuten, daß HO_2^- aus dem Peroxokomplex freigesetzt wird und das Olefin epoxidiert. Allerdings lassen sich mit HO_2^- (aus 0.10 mM $\text{H}_2\text{O}_2/\text{KHCO}_3$) nach 10 bis 15 Minuten nur $(5 \pm 1)\%$ Menadion erhalten (Tabelle 1), so daß unserer Meinung nach die hohen Ausbeuten an Epoxid mit $[\text{Fe}(\text{O}_2)(\text{TMP})]^-$ mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Reaktion des Eisenkomplexes selbst als auf eine von freiem HO_2^- zurückzuführen sind.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß Peroxo(porphyrinato)-eisen(III)-Komplexe als Nucleophile mit elektronenarmen Olefinen reagieren. Dies stützt auch die Ergebnisse aus früheren Untersuchungen mit Acylhalogeniden^[9, 10], Aldehyden^[11] und Kohlendioxid^[12]. Ähnliche nucleophile Peroxohäm-Spezies werden als reaktive Intermediate der Reaktionen einer Reihe von Enzymen postuliert, z.B. von Cytochrom-P450-Aromatase^[24], die Androgene in Östrogene umwandelt, was vielleicht bei der Entstehung von Brustkrebs eine Rolle spielt, von Cytochrom P450 2B4, das das bicyclische Steroidanalogon 3-Oxodecalin-4-en-10-carboxaldehyd aromatisiert^[25], und von NO-Synthase, die Arginin in Citrullin und Stickstoffmonoxid umwandelt^[26]. Letzteres ist wichtig bei der Nervenleitung, der Gefäßerweiterung und der Makrophagentoxizität, um nur einige seiner biologischen Funktionen zu nennen. Die hier beschriebene nucleophile Reaktivität der Peroxo(porphyrinato)eisen(III)-Komplexe könnte ein gutes Modell für derartige enzymatische Abläufe sein.

Eingegangen am 12. Juli 1995 [Z 8201]

Stichworte: Enzymmimetica · Epoxidierungen · Peroxokomplexe · Porphyrinoide

- [1] a) E. McCandlish, A. R. Miksztal, M. Nappa, A. Q. Sprenger, J. S. Valentine, J. D. Stong, T. G. Spiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4268–4271; b) J. N. Burstyn, J. A. Roe, A. R. Miksztal, B. A. Shaevitz, G. Lang, J. S. Valentine, *ibid.* **1988**, *110*, 1382–1388.
[2] A. R. Miksztal, J. S. Valentine, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3548–3552.
[3] R. A. Sheldon, J. K. Kochi, *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, New York, **1981**, S. 81–97.
[4] R. A. Sheldon, J. A. van Doorn, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *94*, 115–129.
[5] S. L. Regen, G. M. Whitesides, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *59*, 293–297.
[6] a) W. A. Herrmann, R. W. Fischer, D. W. Marz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1706–1709; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1638–1641; b) W. A. Herrmann, R. W. Fischer, W. Scherer, M. U. Rauch, *ibid.* **1993**, *105*, 1209–1212 bzw. **1993**, *32*, 1157–1160.

- [7] J. N. Burstyn, Dissertation, University of California, Los Angeles, **1986**.
[8] J. S. Valentine, J. N. Burstyn, L. D. Margerum, *Mechanisms of Dioxygen Activation in Metal-Containing Monooxygenases: Enzymes and Model Systems*, Plenum, New York, **1988**.
[9] J. T. Groves, Y. Watanabe, T. J. McMurry, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4489–4490.
[10] A. M. Khenkin, A. A. Shteinman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1219–1220.
[11] Y. Watanabe, Y. Ishimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 410–411, 8047–8049.
[12] M. Schappacher, R. Weiss, R. Montiel-Montoya, A. Trautwein, A. Tabard, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3736–3738.
[13] Im Text verwendete Abkürzungen: TPP = Tetraphenylporphyrindianion, TMP = Tetramesitylporphyrindianion, K222 = 1,10-Diaza-4,7,13,16,21,24-hexaoxabicyclo[8.8.8]hexacosan, HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriämid.
[14] D. T. Sawyer, T. S. Calderwood, K. Yamaguchi, C. T. Angelis, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 2577–2583.
[15] Alle Reaktionen zur Herstellung der Peroxo(eisen(III))-Komplexe wurden in einer Inertgaskammer (Vacuum Atmospheres) unter Helium durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden vor Gebrauch absolutiert (THF wurde von Kalium/Benzophenon abdestilliert, Acetonitril von Calciumhydrid). $[\text{FeCl}(\text{TMP})]$ (1–3.44 mM) wurde mit 2 Äquiv. gepulvertem KO_2 und 2.6 Äquiv. K222 20 min in Acetonitril umgesetzt, das vor Gebrauch über neutrales Aluminiumoxid (Supelco) gefiltert worden war. Bei Bedarf wurde vor Zugabe der Substrate verdünnt.
[16] H. Mimoun, *J. Mol. Catal.* **1980**, *7*, 1–29.
[17] UV/Vis-Spektrum von Peroxo(tetramesitylporphyrinato)ferrat(1–): $\lambda_{\text{max}} = 434, 549$ (Schulter), 567, 595 (Schulter), 612 nm.
[18] Analyse von Menadion und seinem Epoxid: durch C18-HPLC (Beckmann-114M-Lösungsmittelpumpe, Fließgeschwindigkeit 1 mL min^{-1} , Acetonitril/Wasser 65/35, durchstimmbare Detektor 165, eingestellt auf 265 nm, Kontrolleinheit 421 und Econsphere-Säule) und GC-MS (HP 5890 A mit einer mit 5% Methylphenylsilicon belegten Kapillarsäule und an einen Detektor HP 5970 angeschlossen). 2-Cyclohexen-1-on und sein Epoxid wurden durch GC-MS unter Verwendung von Decan als internem Standard analysiert. Die Ausbeuten an Epoxid wurden durch Vergleich mit Eichkurven ermittelt.
[19] Vor der Analyse wurden 0.10 mM KO_2 mit 2 Äquiv. Menadion 10–15 min oder 3.44 mM KO_2 mit 2 Äquiv. 2-Cyclohexen-1-on 2–4 min umgesetzt.
[20] Wegen der höheren Ausbeuten an Menadioneperoxid wurde der TMP-Komplex auch in den Reaktivitätsstudien mit 2-Cyclohexen-1-on verwendet.
[21] L. F. Fieser, M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley, New York, **1967**, S. 466.
[22] D. Felix, C. Wintner, A. Eschenmoser, *Org. Synth. Collective*, Vol. 6 **1988**, 679–682.
[23] R.-J. Cheng, L. Latos-Grazynski, A. L. Balch, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 2412–2418.
[24] a) M. Akhtar, M. R. Calder, D. L. Corina, J. N. Wright, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 129–130; b) P. A. Cole, C. H. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8130–8137.
[25] A. D. N. Vaz, K. J. Kessell, M. J. Coon, *Biochemistry* **1994**, *33*, 13651–13661.
[26] M. A. Marletta, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 12231–12234.

Eine allgemeine und effiziente Methode zur Monohydroxylierung von Alkanen**

Gregorio Asensio*, Rossella Mello, María Elena González-Núñez, Gloria Castellano und Julia Corral

Die selektive Funktionalisierung von Alkanen ist eine bedeutende Herausforderung in der organischen Synthese. In diesem Kontext sind mehrere Verfahren zur Oxidation von Kohlenwasserstoffen entwickelt worden^[1]. Als selektives und sehr wirksames Reagens zur Oxidation von Alkanen unter sehr milden

[*] Prof. Dr. G. Asensio, Dr. R. Mello, Prof. Dr. M. E. González-Núñez, G. Castellano, J. Corral
Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia
Universidad de Valencia
Avda. Vicente Andrés Estellés s. n., E-46100 Burjassot, Valencia (Spanien)

[**] Diese Arbeit wurde von der spanischen Dirección General de Investigación Científica y Técnica unterstützt (PB93-0681). Für die Möglichkeit zur Nutzung von NMR- und GC/MS-Geräten danken wir dem S.C.S.I.E. Universidad de Valencia.