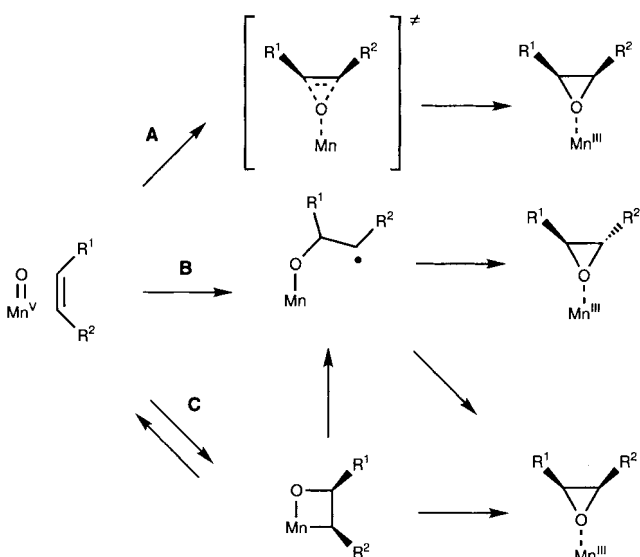


Gibt es eine radikalische Zwischenstufe bei der Mangan(salen)-katalysierten Epoxidierung von Alkenen? **

Christian Linde, Moritz Arnold, Per-Ola Norrby* und Björn Åkermark*

Der Mechanismus der Mangan(salen)-katalysierten Epoxidierung von Alkenen ist von großem Interesse.^[1] Es wurde vorgeschlagen, daß die Reaktion konzertiert,^[2] über eine radikalische Zwischenstufe^[1, 3] oder über ein Manganoxetan^[4, 5] abläuft (Schema 1). Alkylsubstituierte Alkene sollen nach Jacobsen et al. konzertiert reagieren (Schema 1, Weg A),^[2] und die bei der Epoxidierung konjugierter Alkene beobachtete *cis-trans*-Isomerisierung wird mit dem Auftreten einer radikalischen Zwischenstufe erklärt (Schema 1, Weg B).^[6]



Schema 1. Vorschläge zum Mechanismus A: konzertierte Reaktion (R¹ = R² = Alkyl); B: Reaktion über eine Radikal-Zwischenstufe (R¹ = Alkyl, R² = Aryl, Alkenyl, Alkynyl); C: Reaktion über eine Oxetan-Zwischenstufe (R¹ = Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkynyl).

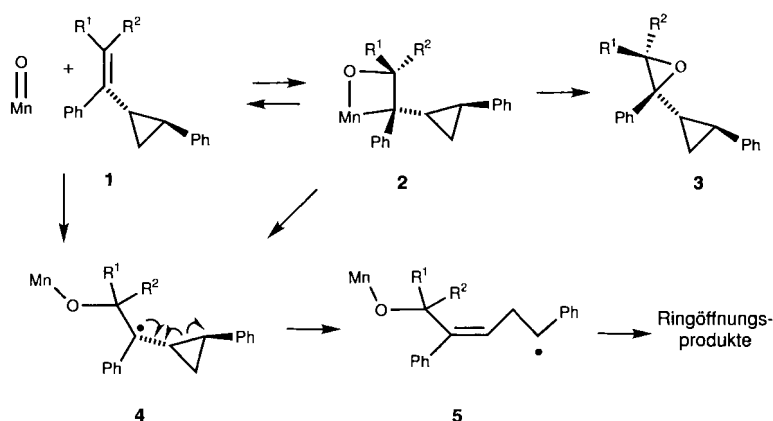
Kürzlich haben wir vorgeschlagen, daß die Mangan(salen)-katalysierte Epoxidierung über die reversible Bildung eines Manganoxetans und eine anschließende irreversible Umlagerung oder Ringöffnung erfolgt, die zu den beiden diastereomeren Produkten führt (Schema 1, Weg C).^[4, 7] Wir haben gezeigt, daß die Selektivität der Titelreaktion durch die Annahme erklärt werden

kann, daß die Epoxidierung von konjugierten Alkenen hauptsächlich über ein Oxetan abläuft, in dem das konjugierte Kohlenstoffatom an das Manganzentrum gebunden ist.^[4] Katsuki et al.^[5c] schlugen unabhängig von uns eine Manganoxetan-Zwischenstufe vor, um die beobachteten nichtlinearen Eyring-Diagramme der relativen Bildungsgeschwindigkeiten der enantiomeren Epoxide zu erklären.^[8, 9] Das Fehlen einer Alkenisomerisierung im Reaktionsgemisch und die reversible Bildung einer Zwischenstufe deuten darauf hin, daß jede Radikalbildung nach Weg B (Schema 1) *irreversibel* ist. Eine konzertierte Reaktion (Weg A in Schema 1) kann nicht mit nicht-linearem Eyring-Verhalten in Einklang gebracht werden.

Bei den nahe verwandten Epoxidierungen mit Metall-Porphyrin-Komplexen sind heftige Einwände gegen die vorgeschlagenen Metallaoxetan-Zwischenstufen erhoben worden.^[7b, 10] Es ist allerdings unsicher, ob die Argumente auf die Mangan(salen)-Katalysatoren angewendet werden können.^[11]

In Analogie zu den Radikalnachweisversuchen von Jacobsen et al.^[12] bei einer mechanistischen Untersuchung der Epoxidierung von Alkenen mit isolierten Doppelbindungen haben wir die katalytische Epoxidierung der substituierten Styrole **1a–c**^[12] untersucht, um Benzyl-Radikale nachzuweisen (Schema 2). Wenn der Epoxidierungsmechanismus eine radikalische Zwischenstufe **4** einschließt, sollte die Epoxidierung von **1a–c** zu ringgeöffneten Produkten führen. Ein ähnliches Ergebnis ist wahrscheinlich, wenn bei einer Manganoxetan-Zwischenstufe **2** die Mn-C-Bindung homolytisch gespalten wird. Falls das Manganoxetan allerdings direkt zum Epoxid **3** umlagert, sollte der Cyclopropanring erhalten bleiben. Mit den Radikalfällen **1b** und **1c** läßt sich zusätzlich die *cis-trans*-Isomerisierung untersuchen.

Bei der Epoxidierung von **1a–c** haben wir racemisches [*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiamin]mangan(III)-chlorid^[13] als Katalysator verwendet. Die Reaktion wurde sowohl in einem Zweiphasensystem mit CH₂Cl₂ und gepufferter wäßriger Hypochloritlösung (I)^[14] als auch in einem Iodosylbenzol/Benzol-System (II)^[3] durchgeführt. Die rohen Reaktionsgemische der Epoxidierungsversuche wurden ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt. In System I führte die Umsetzung von **1a** ausschließlich zu **3a** ohne Spuren von Ringöffnungsprodukten. Im Iodosylbenzol/Benzol-System (II) betrug die Ausbeute an **3a** allerdings nur 57%. Im Rohproduktgemisch wurden mehrere substituierte Pentene (Produkte der Öffnung des Cyclopropylrings, Schema 2) beobachtet, die auf eine radikalische Zwi-



a: R¹ = R² = H; b: R¹ = H, R² = Me; c: R¹ = Me, R² = H

Schema 2. Epoxidierung von **1a–c**.

[*] Prof. Dr. B. Åkermark, C. Linde, M. Arnold
Department of Chemistry, Organic Chemistry
The Royal Institute of Technology
S-100 44 Stockholm (Schweden)
Telefax: Int. +8791 23 33
E-mail: bear@orgchem.kth.se

Prof. Dr. P.-O. Norrby
Department of Medicinal Chemistry
The Royal Danish School of Pharmacy
Universitetsparken 2, DK-2100 Copenhagen (Dänemark)
Telefax: Int. +3537 22 09
E-mail: peon@medchem.dfh.dk

[**] Diese Arbeit wurde vom Danish Medical Research Council, der Carl Trygger Foundation und dem Swedish Research Council for Engineering Sciences gefördert. C. L. dankt dem Royal Institute of Technology für ein Forschungsstipendium. M. A. dankt der Universität Göttingen und dem ERASMUS-Programm für finanzielle Unterstützung.

schenstufe hindeuten. Durch Konkurrenzexperimente^[15] wurde festgestellt, daß sich die Reaktionsgeschwindigkeiten der Epoxidierung von **1a**, α -Methylstyrol und *cis*-Stilben ähneln.

Das (*E/Z*)-Epoxidverhältnis der Epoxidierung von *cis*-Stilben im System I und II betrug 23:77 bzw. 67:33. In System II führte die Epoxidierung des trisubstituierten Alkens (*Z*)- α,β -Dimethylstyrol zu einem (*E/Z*)-Epoxidverhältnis von 35:65 sowie zu 20% Acetophenon aus oxidativer Spaltung. Wenn die *cis-trans*-Isomerisierung nicht über eine radikalische Zwischenstufe abläuft, sollte keine der trisubstituierten Radikalsonden **1b** oder **1c** wesentliche Anteile an epimerisiertem Produkt liefern. In

Tabelle 1. Ergebnisse der Epoxidierung von **1a** – **1c**.

Alken	Produkt	Ausbeute an Epoxid [%]	
		System I [b]	System II [c]
1a	3a	100	57
1b	3b	100	83
1c	3c	56	54

[a] Die Ausbeute wurde mit ¹H-NMR-spektroskopisch, bezogen auf einen internen Standard, bestimmt. Es wurden keine Epimerisierungsprodukte und keine der oxidativen Spaltung nachgewiesen. In nicht quantitativen Reaktionen (d. h., Ausbeute <100%) wurden Produkte der Öffnung des Cyclopropylrestes gefunden. [b] NaOCl als Oxidationsmittel [14]. [c] PhIO in Benzol als Oxidationsmittel [3].

System I ähneln die Reaktionsgeschwindigkeiten für **1b** und **1c** der für **1a**.^[15] Die Ausbeute an **3b** aus **1b** war quantitativ, während die an **3c** aus **1c** nur 56% betrug. In System II ergab die Umsetzung von **1b** 83% der Verbindung **3b** und die Reaktion von **1c** 54% **3c**. Bei keinem Versuch wurde das bekannte epimere Epoxid nachgewiesen. Bei allen Reaktionen, in denen das Alken nicht quantitativ in das Epoxid überführt wurde, wurden Produkte aus Radikalen vom Typ **4** im rohen Reaktionsgemisch beobachtet. Das Fehlen des epimerisierten Produkts zeigt deutlich, daß die Radikalzwischenstufe bevorzugt unter Ringöffnung statt unter Bildung des Epoxids reagiert – wie nach den gemessenen Geschwindigkeiten der Cyclopropylringöffnung bei ähnlichen Verbindungen zu erwarten war.^[16]

Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß die primäre reversible Bildung eines Metallaoxetans (Schema 1, Weg C) der wahrscheinlichste Mechanismus der Mangan(salen)-katalysierten Epoxidierung ist. Alternative Vorschläge (Schema 1, Wege A und B) können weder das Überleben der in dieser Arbeit eingesetzten Radikalsonden noch die von Katsuki et al. beobachteten nichtlinearen Eyring-Effekte eindeutig erklären.^[15c] Es ist allerdings klar, daß unter bestimmten Bedingungen Radikale entstehen können. Und es scheint wahrscheinlich, daß epimere Epoxide ausschließlich über den radikalischen Weg gebildet werden. Unklar ist allerdings, ob Radikale direkt (Schema 1, Weg B) oder durch homolytische Spaltung der Metallaoxetan-Zwischenstufe erzeugt werden. Jacobsen et al. argumentierten, daß der gleichartige Trend der Enantioselektivitäten für die epimeren Produkte darauf hinweist, daß sie aus einer gemeinsamen Zwischenstufe entstanden sind.^[6b] Groves und Stern zeigten,^[17] daß die Epoxidierung durch Mangan(porphyrin)-Komplexe über eine Oxomangan(v)- oder eine Oxomangan(IV)-Verbindung erfolgen könnte. Die erste ist stereospezifisch, während die zweite über einen radikalischen Weg zu beiden epimeren Epoxiden führt.^[18] Auf diese Weise könnte die Isomerisierung durch eine Konkurrenz zwischen Oxomangan(IV)- und Oxomangan(v)-Spezies in Lösung erklärt werden. In System I (Tabelle 1) scheint der Isomerisierungsgrad allerdings im wesentlichen vom Substrat abzuhängen. Insbesondere die quantitativen Ausbeuten an **3a** und **3b** zeigen, daß die Epoxidierung von **1a** und **1b**

eindeutig über ein Mangan(v)-oxetan abläuft. Analog wäre die geringere Ausbeute bei **1c** durch Homolyse eines Manganaoxetans und nicht durch direkte Radikalbildung zu erklären. Die geringeren Ausbeuten im Iodosylbenzol/Benzol-System (II) könnten mit der Existenz von Oxomangan(IV)-Verbindungen im Reaktionsgemisch begründet werden.

Die Tendenz von (*Z*)-Alkenen zu isomerisieren, kann leicht durch Weg C erklärt werden. Die sterische Hinderung zwischen den beiden (*Z*)-Substituenten an einer Metallaoxetan-Zwischenstufe wird durch Mn–C-Homolyse und Rotation der Bindung deutlich herabgesetzt, aber nicht durch Umlagerung zum Epoxid. Dieser Effekt tritt bei (*E*)-Metallaoxetanen nicht auf. Sterische Hinderung im Alken sollte deshalb im allgemeinen bei der Epoxidierung zu einer stärkeren Epimerisierung führen.

Wir haben also deutliche Hinweise dafür gefunden, daß die Mangan(salen)-katalysierte Epoxidierung über eine Metallaoxetan-Zwischenstufe abläuft, bei der bei sterischer Hinderung, wenn ein stabilisiertes Radikal gebildet werden kann, eine Metall-Kohlenstoff-Bindungshomolyse auftritt. Die Ergebnisse vorläufiger quantenchemischer Rechnungen stützen ebenfalls diesen Mechanismus.^[19]

Eingegangen am 24. Februar 1997 [Z 10152]

Stichworte: Epoxidierungen • Mangan • Oxetane • Oxidationen • Radikale

- [1] Neuere Übersichtsartikel: a) E. N. Jacobsen in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 159–202; b) T. Katsuki, *Coord. Chem. Rev.* **1995**, *140*, 189–214; c) siehe auch P. J. Pospisil, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 974–980.
- [2] H. Fu, G. C. Look, W. Zhang, E. N. Jacobsen, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6497–6500.
- [3] K. Srinivasan, P. Michaud, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2309–2320.
- [4] P.-O. Norrby, C. Linde, B. Åkermark, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11035–11036.
- [5] a) Y. Nuguchi, R. Irie, T. Fukuda, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4533–4536; b) T. Fukuda, T. Katsuki, *ibid.* **1996**, *37*, 4389–4392; c) T. Hamada, T. Fukuda, H. Imanishi, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 515–530.
- [6] a) S. Chang, J. M. Galvin, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6937–6938; b) W. Zhang, N. H. Lee, E. N. Jacobsen, *ibid.* **1994**, *116*, 425–426.
- [7] a) K. B. Sharpless, A. Y. Teranishi, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3120–3128; b) K. A. Jørgensen, B. Schiøtt, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1483–1506.
- [8] H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 480–518; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 477–515.
- [9] a) K. J. Hale, J. R. Ridd, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 357–358; b) K. J. Hale, J. R. Ridd, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1601–1605; c) P.-O. Norrby, K. P. Gable, *ibid.* **1996**, 171–178; d) A. Gypser, P.-O. Norrby, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 939–943.
- [10] a) T. G. Traylor, A. R. Mikszal, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7443–7448; b) D. Ostovic, T. C. Bruice, *ibid.* **1989**, *111*, 6511–6517.
- [11] R. Breslow, X. Zhang, R. Xu, M. Maletic, R. Merger, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11678–11679.
- [12] **1a–c** wurden nach einer Literaturvorschrift hergestellt: J. A. Donnelly, J. G. Hoey, S. O'Brien, J. O'Grady, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2030–2033.
- [13] Der Katalysator wurde nach einem veröffentlichten Verfahren hergestellt: J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939–1942.
- [14] W. Zhang, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296–2298.
- [15] In Konkurrenzversuchen wurde ein 1:1-Gemisch von Alkenen mit 0.2 Äquiv. Oxidationsmittel epoxidiert.
- [16] Die Geschwindigkeitskonstante der Ringöffnung des sekundären Benzylradikals von 1-Benzyl-*trans*-2-phenylcyclopropan ist zu $3.6 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ abgeschätzt worden: a) R. Hollis, L. Hughes, V. W. Bowry, K. U. Ingold, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4284–4287. Sekundäre und tertiäre Radikale dieses Typs öffnen sich im allgemeinen mit ähnlicher Geschwindigkeit: b) M. Newcomb, N. Tanaka, A. Bouvier, C. Tronche, J. H. Horner, O. M. Musa, F. N. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8505–8506; c) M. Newcomb, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1151–1176.
- [17] J. T. Groves, M. K. Stern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3812–3814.
- [18] R. D. Arasasingham, G.-H. He, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7985–7991.
- [19] M. Svensson, C. Linde, P.-O. Norrby, B. Åkermark, unveröffentlicht.