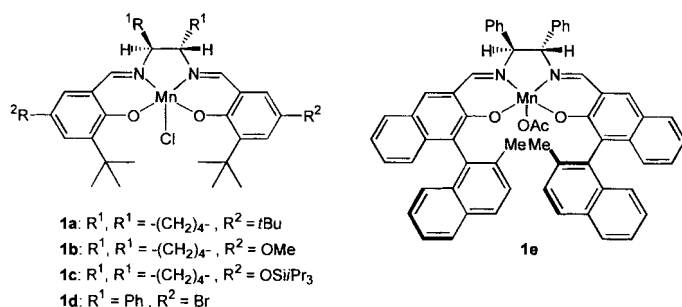


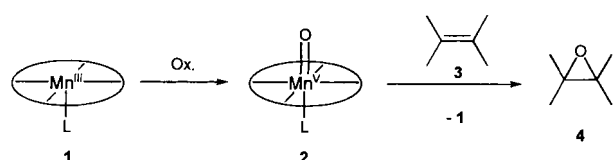
Die Kontroverse um den Mechanismus der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung

Torsten Linker*

Epoxidierungen haben sich als wichtige Methode zur Knüpfung von Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen etabliert. Die von Katsuki und Sharpless 1980 für Allylkohole entwickelte enantioselektive Variante zählt heute zu den elegantesten Verfahren der asymmetrischen Synthese.^[1] In den letzten Jahren rückten auch nichtfunktionalisierte Olefine als Substrate in den Mittelpunkt des Interesses, die nach Jacobsen et al. und Katsuki et al. mit optisch aktiven (Salen)mangan(III)-Komplexen **1** Epoxide in



hohen Enantiomerenüberschüssen liefern.^[2] Die besten Selektivitäten werden mit *cis*-Alkenen erzielt, doch gelang kürzlich auch die Epoxidierung von Olefinen mit tri- und tetrasubstituierter Doppelbindung mit Enantiomerenüberschüssen über 90%.^[3] Als Oxidantien sind sowohl Iodosobenzol und Natriumhypochlorit bei Raumtemperatur als auch *meta*-Chlorperbenzoesäure bei $-78^\circ C$ geeignet. Die Vorstellungen zum Mechanismus der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung gehen auf Untersuchungen von Kochi et al. mit achiralen Salenliganden zurück, die Mn^V -Oxokomplexe **2** als katalytisch aktive Spezies postulierten (Schema 1).^[4] Während die Existenz analoger Cr^V -



Schema 1. Bildung von Mn^V -Oxokomplexen **2** bei der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung. Ox. = Oxidationsmittel, L = Gegenion oder Amin-*N*-oxid-Ligand.

Oxokomplexe durch Röntgenstrukturanalyse abgesichert war, mußte über die reaktiveren Mn^V -Komplexe bislang spekuliert werden. Kürzlich konnten nun Plattner et al. diese Zwischenstufe durch Elektrospray-Tandem-Massenspektrometrie nachweisen.^[5]

Schon bald nach der Entdeckung der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung wurden erste Modelle zur Erklärung der hohen Enantioselektivitäten bei der Umsetzung von *cis*-Alkenen präsentiert, die später noch weiter verfeinert wurden (Abb. 1).^[2] Allgemein

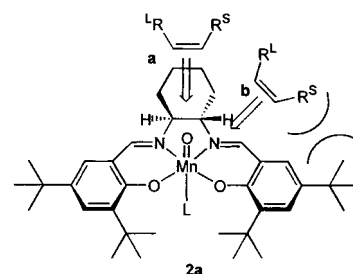
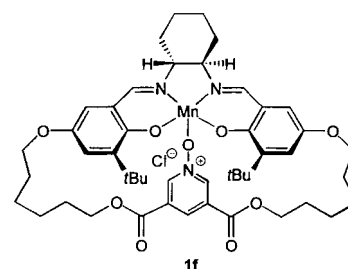


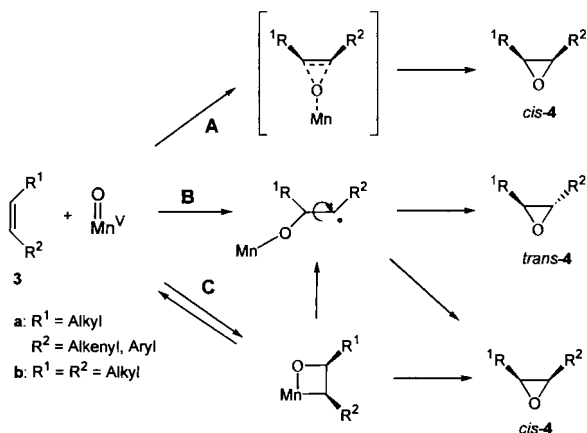
Abb. 1. Bevorzugte Angriffsrichtungen von Alkenen **3** an den Komplex **2**: **a** nach Jacobsen, **b** nach Katsuki.

akzeptiert ist eine Side-on-Annäherung der Doppelbindung parallel zum Salenliganden, wobei die sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppen die Arylringe abschirmen. Jacobsen postuliert den Angriff über die Diiminbrücke (Weg **a**), so daß der kleinere Substituent (R^S) auf der Seite des axialen Wasserstoffatoms an dem Chiralitätszentrum steht.^[2c] Katsuki favorisiert aufgrund von π - π -Wechselwirkungen Weg **b**,^[2d] doch unterscheiden sich beide Modelle nur geringfügig voneinander und erklären gut die beobachteten Facielselektivitäten. Neben sterischen Einflüssen spielt jedoch auch der elektronische Charakter der Salenliganden eine entscheidende Rolle. In interessanten Studien fanden Jacobsen et al., daß sich durch Donorsubstituenten R^2 in **1** die Enantioselektivitäten deutlich steigern lassen, was zur Entwicklung der effizienten Katalysatoren **1b** und **1c** führte.^[6] Eine Erklärung liefert die Stabilisierung des reaktiven Mangan(v)-Oxokomplexes **2** und die damit verbundene Herabsetzung der Geschwindigkeit des Sauerstofftransfers. Hieraus resultiert nach dem Hammond-Postulat ein späterer Übergangszustand, in dem die Wechselwirkung zwischen dem Olefin und dem chiralen Salenliganden stärker zum Tragen kommt. Auch der Einfluß von Additiven auf Reaktionsgeschwindigkeit, Ausbeute und Enantioselektivität der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung wurde bereits früh erkannt.^[7] Als optimal erwiesen sich Amin-*N*-oxide, die als axiale Coliganden ebenfalls den Mangan(v)-Oxokomplex **2** stabilisieren (Schema 1). Kürzlich konnte Jacobsen mit der Synthese des (Salen)mangan(III)-Komplexes **1f** die Bedeutung von Additiven eindrucksvoll untermauern.^[8] Während sich die Ausbeute und der Enantiomerenüberschuß an Epoxiden mit dem Katalysator **1b** durch Zugabe von 4-Phenylpyridin-*N*-oxid (PPNO) deutlich steigern läßt, hat die Konzentration an PPNO keinen Einfluß auf die Reaktivität des Komplexes **1f**.



[*] Priv.-Doz. Dr. T. Linker
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Am Hubland, D-97074 Würzburg
 Telefax: Int. + 931/888-4606
 E-mail: linker@chemie.uni-wuerzburg.de

Obwohl die Faktoren zur Kontrolle von Reaktivität und Enantioselektivität von (Salen)mangan(III)-Komplexen **1** mittlerweile gut verstanden sind, entbrannte in jüngster Zeit eine Kontroverse um den Mechanismus des Sauerstofftransfers auf die Doppelbindung. Zur Diskussion stehen der konzertierte Weg **A** sowie der Weg über radikalische Intermediate (Weg **B**) oder Manganooxetane (Weg **C**) (Schema 2).



Schema 2. Drei Mechanismen des Sauerstofftransfers: **A** konzertiert, **B** radikalisch, **C** über Manganooxetane.

Schon bei den ersten Beispielen der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung wurden für konjugierte Olefine **3a** Gemische an *cis*- und *trans*-Epoxiden **4** gefunden, während mit alkylsubstituierten Derivaten **3b** stereoselektiv nur die *cis*-Produkte entstehen. Erklärt wurde dieser Befund durch einen konzertierten Weg **A** für alkylsubstituierte und einen radikalischen Mechanismus (Weg **B**) für konjugierte Olefine, wobei durch Rotation um die C-C-Einfachbindung beide Epoxide **4** entstehen können. Vergleicht man allerdings Untersuchungen mit dem Paradebeispiel *cis*- β -Methylstyrol **3c** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen, so wird deutlich, daß im Gegensatz zu den Enantiomerenüberschüssen die Diastereoselektivitäten stark vom Oxidans, dem Katalysator und den Additiven abhängen (Tabelle 1).

Besonders überraschend ist die hohe *trans*-Selektivität bei der Zugabe von quartären Chinin-Ammoniumsalzen (Nr. 7),^[9] die

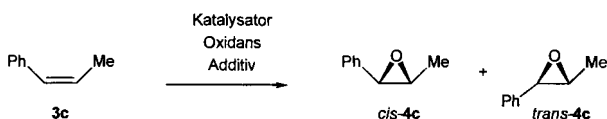


Tabelle 1. Epoxidierung von *cis*- β -Methylstyrol **3c** mit 0.04 Äquiv. Katalysator.

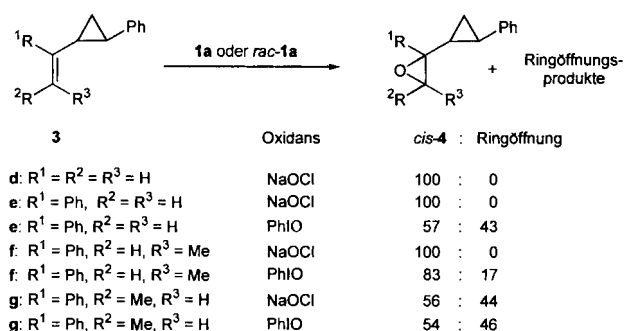
| Nr. | Kat. [Lit] | Oxidans [a] | Additiv | Ausb. | <i>cis:trans</i> [%] | <i>ee_{rac}</i> [%] [e] |
|-------|------------|-------------|------------|-------|----------------------|---------------------------------|
| 1[8] | 1d | NaOCl | 4-PPNO [b] | 98 | 95:5 | 81 |
| 2[8] | 1d | MCPBA | NMO[c] | 91 | 94:6 | 82 |
| 3[9] | 1a | NaOCl | – | 86 | 92:8 | 81 |
| 4[2d] | 1e | PhIO | 4-PPNO[b] | 48 | 77:23 | 88 |
| 5[8] | 1d | PhIO | 4-PPNO[b] | 76 | 75:25 | 72 |
| 6[9] | 1c | NaOCl | – | 86 | 71:29 | 81 |
| 7[9] | 1c | NaOCl | CAS[d] | 86 | 5:95 | 81 |

[a] NaOCl: in Phosphatpuffer/Chlorbenzol; *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA): in Dichlormethan; Iodosobenzol (PhIO): in Acetonitril. [b] 0.2–0.4 Äquiv. 4-Phenylpyridin-*N*-oxid (4-PPNO). [c] 10.0 Äquiv. *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO). [d] 0.2 Äquiv. eines quartären Chinin-Ammoniumsalzes (CAS). [e] $ee_{rac} = \%cis \times ee_{cis} + \%trans \times ee_{trans}$.

mit radikalischen Zwischenstufen nur schwer in Einklang zu bringen ist. Überhaupt wurde elektronischen Wechselwirkungen bei der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung bisher zu wenig Beachtung geschenkt, doch zeigten kürzlich Studien zur kinetischen Racematspaltung chiraler Dihydronaphthaline, daß polare Substituenten im Substrat einen starken Einfluß auf die Diastereoselektivitäten der Reaktionen ausüben.^[10]

Neu belebt wurde die Diskussion um den Mechanismus der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung durch theoretische Untersuchungen von Norrby, Linde und Åkermark.^[11] Mit dem Programm MacroModel/MM3* wurden diastereomere Manganooxetane (Weg **C**) berechnet, deren Energiedifferenzen gut die beobachteten Enantioselektivitäten widerspiegeln. Bei einer reversiblen Bildung dieser Intermediate sollte nach Scharf et al. keine lineare Eyring-Korrelation gefunden werden.^[12] Tatsächlich stützen Experimente von Katsuki et al. die Bildung von Metallaoxetanen, da bei der Epoxidierung von verschiedenen Olefinen Inversionstemperaturen auftreten.^[13] Jacobsen et al. zweifeln in einer kürzlich erschienenen Studie diese Ergebnisse allerdings an und erhalten mit ihren Salenliganden eine lineare Eyring-Korrelation.^[8] Leider wurden beide Untersuchungen mit unterschiedlichen Katalysatoren und unter verschiedenen Reaktionsbedingungen durchgeführt, die einen deutlichen Einfluß auf den Reaktionsmechanismus haben (Tabelle 1) und einen Vergleich schwierig machen.

Einen guten Hinweis auf radikalische Intermediate sollte die Epoxidierung der Vinylcyclopropane **3d–g** liefern, da diese „Radikaluhren“ mit einer Geschwindigkeit von ca. 10^{11} s^{-1} Ringöffnung eingehen. Nachdem Jacobsen et al. bereits 1991 Untersuchungen mit dem unsubstituierten Vinylcyclopropan **3d** beschrieben hatten,^[14] erschien jüngst eine interessante Arbeit über Phenyl-substituierte Derivate **3e–g** (Schema 3).^[15] Während die ausschließliche Bildung des Epoxides *cis*-**4d** auf-



Schema 3. Epoxidierung von Vinylcyclopropanen **3d–g** als „Radikaluhren“.

grund eines konzertierten Mechanismus (Weg **A** oder **C**) zu erwarten war, überrascht die hochselektive Bildung der Epoxide **4e** und **4f** mit Natriumhypochlorit ohne Epimerisierung und Cyclopropanöffnung. Dies spricht auch hier gegen radikalische Intermediate und wurde von den Autoren als Beleg für Manganooxetane (Weg **C**) interpretiert.^[15] Allerdings beruht die Argumentation erneut auf einer nichtlinearen Eyring-Korrelation, die von Jacobsen et al. bezweifelt wird.^[8] Interessanter erscheint hier die unterschiedliche Produktverteilung mit Natriumhypochlorit und Iodosobenzol, die auch bei der Epoxidierung von *cis*- β -Methylstyrol beobachtet wird (Tabelle 1, Nr. 1 und 5). Offensichtlich spielen die jeweiligen Reak-

tionsbedingungen bei der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung eine wesentliche Rolle, was zum jetzigen Zeitpunkt keine einheitliche mechanistische Interpretation erlaubt.

Zusammenfassend konnten durch Elektrospray-Tandem-Massenspektrometrie Mn^V -Oxokomplexe als katalytisch aktive Spezies der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung detektiert werden. Die Synthese des Katalysators **1f** zeigt eindrucksvoll die Bedeutung von Amin-*N*-oxidliganden. Auch die ausgezeichneten Enantioselektivitäten lassen sich durch bevorzugte Side-on-Annäherung der Olefine gut erklären. Schließlich ermöglichte die Epoxidierung Phenyl-substituierter Vinylcyclopropane den Nachweis radikalischer Intermediate bei der *cis-trans*-Isomerisierung, wobei jedoch der Einfluß unterschiedlicher Reaktionsbedingungen berücksichtigt werden muß. Inwieweit Manganooxetane oder vielleicht polare Intermediate bei dem Mechanismus eine Rolle spielen, kann aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse nicht endgültig entschieden werden – hier sind weitere Studien nötig. Unbestritten bleibt allerdings der große Nutzen der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung, die eine der wichtigsten Methoden der asymmetrischen Katalyse ist.

Stichworte: Asymmetrische Synthese • Epoxidierungen • Oxidationen • Reaktionsmechanismus

- [1] a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976; b) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, New York, **1991**, S. 389–436; c) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**, S. 103–158; d) T. Katsuki, V. S. Martin, *Org. React.* **1996**, *48*, 1–299.
- [2] a) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801–2803; b) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345–7348; c) E. N. Jacobsen in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**, S. 159–202; d) T. Katsuki, *J. Mol. Catal.* **1996**, *87*, 107.
- [3] a) B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378–4380; b) T. Fukuda, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett* **1995**, 197–198; B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5123–5126.
- [4] a) T. S. Siddall, N. Miyaura, J. C. Huffman, J. K. Kochi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1185–1186; b) E. G. Samsel, K. Srinivasan, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7606–7617; c) K. Srinivasan, P. Michaud, J. K. Kochi, *ibid.* **1986**, *108*, 2309–2320.
- [5] D. Feichtinger, D. A. Plattner, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1796–1798; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1718–1719.
- [6] a) E. N. Jacobsen, W. Zhang, M. L. Güler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6703–6704; b) S. Chang, R. M. Heid, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 669–672; c) S. L. Vander Velde, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5380–5381.
- [7] a) R. Irie, Y. Ito, T. Katsuki, *Synlett* **1991**, 265–266; b) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 481–494; c) M. Palucki, P. J. Pospisil, W. Zhang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9333–9334.
- [8] N. S. Finney, P. J. Pospisil, S. Chang, M. Palucki, R. G. Konsler, K. B. Hansen, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1798–1801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1720–1723.
- [9] S. Chang, J. M. Galvin, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6937–6938.
- [10] T. Linker, F. Rebien, *Angew. Chem.*, eingereicht.
- [11] P.-O. Norrby, C. Linde, B. Åkermark, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11035–11036.
- [12] H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 480–518; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 477–515.
- [13] T. Hamada, T. Fukuda, H. Imanishi, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 515–530.
- [14] H. Fu, G. C. Look, W. Zhang, E. N. Jacobsen, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6497–6500.
- [15] C. Linde, M. Arnold, P.-O. Norrby, B. Åkermark, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1802–1803; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1723–1725.