

Eine neue Methyltrioxorhenium-katalysierte Epoxidierung von Olefinen: ein beeindruckendes Beispiel an Einfachheit, Selektivität und Effizienz

Andreas Gansäuer*

Eine der Hauptrichtungen der chemischen Forschung der letzten Jahre ist die Entwicklung neuer effizienter katalytischer Reaktionen, die die gewünschten Produkte in hohen Ausbeuten, unter milden Bedingungen und mit hoher Selektivität zugänglich machen. Dabei sollen möglichst keine Nebenprodukte bei Einsatz geringer Katalysatormengen gebildet werden.

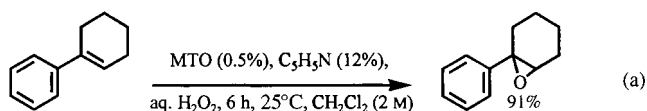
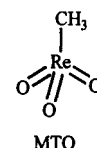
In diesem Zusammenhang sind Epoxidierungen von großem Interesse, da Epoxide Edukte für eine Vielzahl wichtiger Substanzklassen sind. Wegen der leichten Ringöffnung der Epoxide dürfen allerdings die einzusetzenden Reagentien weder zu acid noch zu basisch sein.

Das in Forschungslabors am häufigsten verwendete Reagens, *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA),^[1] ist in mehrfacher Hinsicht problematisch. Deshalb ist die Entwicklung einer effizienten katalytischen Reaktion ein lohnendes Ziel. Säureempfindliche Epoxide werden unter den typischen Reaktionsbedingungen durch *m*-Chlorperbenzoesäure zersetzt, und das Reagens ist in einigen Fällen, z. B. bei elektronenarmen Olefinen, nicht aktiv genug. Allgemeiner betrachtet ist der Einsatz von *m*-CPBA ökonomisch nicht vorteilhaft, da Wasserstoffperoxid erst zu *m*-CPBA umgesetzt, und nach Abschluß der Epoxidierung *meta*-Chlorperbenzoesäure erst isoliert und dann zurückgewonnen werden muß. Außerdem kann das Reagens wegen Explosionsgefahr nicht in reiner Form gelagert werden. Ökonomisch vorteilhafter sind deswegen Reaktionen, die preiswerte, einfach zugängliche, stöchiometrisch einsetzbare Oxidantien, z. B. Sauerstoff, Wasserstoffperoxid oder Hypochlorite, in einer Übergangsmetall-katalysierten Reaktion verwenden. Dabei sollten keine schwer zu entsorgende oder zurückzugewinnende Nebenprodukte entstehen.

Interessante Reaktionen sind hier Nickel-^[2] und Vanadium-katalysierte^[3] Epoxidierungen mit Sauerstoff und Mangan-katalysierte^[4] Reaktionen mit Hypochlorit als stöchiometrischen Oxidantien. Jedoch bedürfen die erstgenannten Reaktionen stöchiometrische Mengen an Aldehyden, die zu Säuren oxidiert werden. Die Mangan-katalysierten Reaktionen sind nicht stereospezifisch, so daß beide Umsetzungsarten nicht alle Bedingungen für eine effiziente Reaktion erfüllen.

Ein erster Durchbruch wurde von Herrmann et al. durch die Verwendung von Rheniumverbindungen erzielt.^[5] Der Einsatz von Methyltrioxorhenium (MTO) (0.1–1.0 Mol-%) als Epoxidierungs-Katalysator wurde durch Verwendung von wasserfreiem Wasserstoffperoxid in *tert*-Butylalkohol als stöchiometrischem Oxidans möglich. Die katalytisch aktive Spezies ist dabei höchstwahrscheinlich ein Bis(peroxo)-Komplex des Rheniums.^[6] Obschon effektiv in vielen Fällen, hat diese Methode den Nachteil, daß einige Epoxide unter den Reaktionsbedingungen geöffnet werden. Dieses Problem kann bis zu einem gewissen Grad durch Zusatz von Aminen und Pyridinen^[7] als Additive oder durch Verwendung des Wasserstoffperoxid-Harnstoff-Komplexes als stöchiometrischem Oxidans umgangen werden.^[8] Allerdings wird die Reaktion deutlich verlangsamt. Empfindliche Epoxide werden immer noch zersetzt.

Ein effektives System, das die genannten Nachteile vermeidet, während die hohe Aktivität des Katalysators und Chemoselektivität erhalten bleiben, ist kürzlich von Sharpless et al. beschrieben worden.^[9] Durch Verwendung von wässrigem Wasserstoffperoxid als stöchiometrischem Oxidans und Einsatz katalytischer Mengen Pyridin (12 Mol-%) und MTO (0.5 Mol-%) können eine Vielzahl von Epoxiden mit hoher Chemoselektivität in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden, wie in Gleichung (a) exemplarisch gezeigt. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur mit hoher Substratkonzentration (1–2 M) in Dichlormethan durchge-



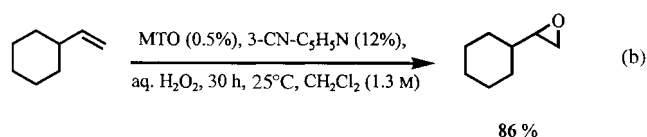
führt. Die Isolierung der Produkte ist einfach und bequem, da das einzige Nebenprodukt der Reaktion Wasser ist. Ringöffnungen der Epoxide werden nicht beobachtet.

Pyridin scheint dabei in dreifacher Hinsicht eine entscheidende Rolle zu spielen: a) Erhöhung der Katalysator-Aktivität, b) Vermeidung der Zersetzung der Produkte und c) in genügender Konzentration Erhöhung der Katalysator-Stabilität. Allerdings muß Pyridin wegen N-Oxidierung im Überschuß bezüglich MTO eingesetzt werden. Dabei erweist sich

[*] Dr. A. Gansäuer
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen
Telefax: Int. + 551/392944
E-mail: agansae@gwdg.de

das Zwei-Phasen-System, wie von Herrmann et al. gezeigt, als außerordentlich nützlich.^[10] Das für die Katalysatoraktivität schädliche Pyridinoxid löst sich zum größten Teil in der wäßrigen Phase, so daß fast nur das für Katalysatoraktivität und -selektivität entscheidende Pyridin als Ligand für MTO in der organischen Phase verbleibt. Sterisch anspruchsvollere Pyridine wie Picolin beschleunigen die Reaktion nicht.

Die Epoxidierung terminaler Olefine verläuft unter diesen Bedingungen noch schleppend (länger als 92 h). Schneller Umsatz kann durch Liganden-Tuning erreicht werden. Sterisch anspruchslose elektronenarme Pyridine wie 3-Cyanpyridin führen zu vollständiger Reaktion in weniger als 30 Stunden.^[11] Die Elektronenarmut des Liganden scheint eine Koordination des Olefins zu erleichtern. Für sehr empfindliche Produkte, z.B. Styroloxid, muß noch Pyridin zugesetzt werden, um die Epoxidzersetzung zu verhindern [Gl. (b)].



Das neue, von Sharpless et al. beschriebene, Ligandenbeschleunigte katalytische System^[12] bietet eine einfache, sichere, ökonomische und leicht durchzuführende Epoxidierungs-Reaktion, die zweifellos zahlreiche Anwendungen in der Synthese von Epoxiden aus Olefinen finden wird. Da

effiziente Verfahren zur Darstellung und zum Recycling von MTO durch Herrmann et al. entwickelt worden sind,^[13] scheint die Methode besonders für Umsetzungen im großen Maßstab geeignet und durch Verwendung chiraler Pyridine auch enantioselektiv durchführbar.

Stichwörter: Chemoselektivität • Epoxidierungen • Homogene Katalyse • Rhenium

- [1] A. S. Rao in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 358–375.
- [2] T. Yamada, T. Takai, O. Rhode, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 2109–2117.
- [3] S. Inoki, T. Takai, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1991**, 941–944.
- [4] a) W. Zhang, N. H. Lee, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 425–426; b) H. Sasaki, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett* **1994**, 356.
- [5] W. A. Herrmann, R. W. Fischer, D. W. Marz, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1706–1709; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1157–1160.
- [6] W. A. Herrmann, R. W. Fischer, W. Scherer, M. U. Rauch, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1209–1212; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1638–1641.
- [7] W. A. Herrmann, R. W. Fischer, M. U. Rauch, W. Scherer, *J. Mol. Catal.* **1994**, 86, 243–266.
- [8] W. Adam, C. M. Mitchell, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 578–581, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 533–535.
- [9] J. Rudolph, K. L. Reddy, J. P. Chiang, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6189–6190.
- [10] W. A. Herrmann, H. Ding, R. M. Kratzer, F. E. Kühn, J. Haider, R. W. Fischer, *J. Organomet. Chem.* **1997**, im Druck.
- [11] C. Copéret, H. Adolfsson, K. B. Sharpless, *Chem. Commun.* **1997**, 1565–1566.
- [12] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1159–1171, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1059–1070.
- [13] W. A. Herrmann, R. M. Kratzer, R. W. Fischer, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2767–2768; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, Nr. 23.

Polyamide als künstliche Regulatoren der Genexpression

Klaus Weisz*

Die sequenzspezifische Erkennung von Nucleinsäuren ist Grundlage vielfältiger Steuerungsmechanismen in der lebenden Zelle. So wird die Genexpression in Organismen durch Proteine kontrolliert, welche spezifisch Nucleinsäuresequenzen erkennen und daran anbinden können. Aber auch viele natürliche, niedermolekulare Wirkstoffe können mit der DNA wechselwirken und dabei in genetische Mechanismen eingreifen. Die daraus erwachsende Möglichkeit, DNA-spezifische Liganden als neuartige molekularbiologische Werkzeuge oder Medikamente zur gezielten Kontrolle der Genexpression einzusetzen, hat zu großen Anstrengungen in der rationalen Entwicklung synthetischer DNA-bindender Verbindungen geführt. Sowohl die große als auch die kleine Furche einer DNA-Doppelhelix kann dabei als spezifische

Bindungsstelle für Liganden dienen. Jedes der vier Basenpaare weist eine charakteristische Anordnung an freien Wasserstoffdonor und -acceptorstellen auf, die eine Erkennung durch Bildung spezifischer Wasserstoffbrückenbindungen über beide Furchen ermöglicht (Schema 1). Allerdings läßt die fast symmetrische Anordnung der Thymin-O2- und Adenin-N3-Acceptorstelle eine Unterscheidung von AT- und TA-Basenpaaren in der kleinen Furche zumindest über H-Wechselwirkungen kaum zu.

Netropsin und Distamycin sind zwei natürliche Antibiotica, welche spezifisch an A/T-Sequenzen in der kleinen Furche einer DNA-Doppelhelix binden (Schema 2a,b).^[1] Die konkave Form dieser Oligopeptide ermöglicht wegen der Komplementarität ihrer Struktur zum konvex geformten Boden der kleinen Furche maximale Wechselwirkungen mit der DNA, welche durch die für A/T-Sequenzen charakteristische enge Furche der Doppelhelix noch verstärkt werden. Zusätzlich zu elektrostatischen und van-der-Waals-Kräften tragen H-Brücken zwischen den Amidprotonen der Oligopeptide

[*] Dr. K. Weisz

Institut für Organische Chemie der Freien Universität
Takustraße 3, D-14195 Berlin
Telefax: Int. + 30/838-5310
E-mail: weisz@chemie.fu-berlin.de