

- [9] N. Asao, T. Shimada, T. Sudo, N. Tsukada, K. Yazawa, Y. S. Gyoung, T. Ueyehara, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6274–6282.
- [10] Alkylolithiumverbindungen reagieren an der *Re*-Seite von **9**, wohingegen Phenyllithium- und α -Thioalkyllithiumverbindungen hauptsächlich an der *Si*-Seite angreifen.^[5]
- [11] Isopropylidendiphenylsulfuran reagiert an der *Re*-Seite von (*Z*)- und (*E*)-**9**, wohingegen Isopropylidetriphenylphosphoran an der *Re*-Seite von (*Z*)-**9** und an der *Si*-Seite von (*E*)-**9** angreift.^[3,7]
- [12] a) W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1481–1486; b) W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4836–4838.
- [13] B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, S. H. Dimock, D. C. Reuter, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2065–2068.
- [14] a) B. L. MacLean, K. A. Hennigar, K. W. Kells, R. D. Singer, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7313–7316; b) A. Vaughan, R. D. Singer, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5683–5686; c) I. Fleming, D. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6929–6930; d) R. A. N. C. Crump, I. Fleming, C. J. Urch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 701–706; e) W. Tückmantel, K. Oshima, H. Nozaki, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1581–1593.
- [15] a) G. Helmchen, G. Wegner, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6051–6054; b) M. Kanai, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4273–4274.

Neuartige und effiziente Isomerisierung von Allylalkoholen, vermittelt durch einen Tetrapropylammoniumperruthenat-Katalysator**

István E. Markó,* Arnaud Gautier, Masao Tsukazaki, Antoni Llobet, Elena Plantalech-Mir, Christopher J. Urch und Stephen M. Brown

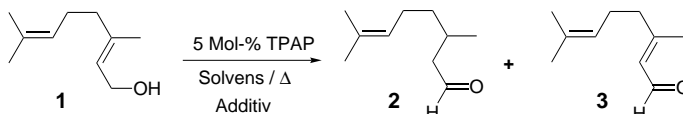
Professor Barry M. Trost gewidmet

Die Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden und Ketonen ist eine häufig durchgeführte Reaktion in der Organischen Chemie.^[1] Obwohl für diese Umwandlung in der Regel äquivalente Mengen an (oftmals schädlichen) Oxidationsmitteln verwendet werden, zeichnen sich allmählich Beispiele für effiziente und chemoselektive katalytische Oxidationen von Alkoholen ab.^[2] Vom wirtschaftlichen und ökologischen Standpunkt aus sind katalytische Prozesse mit Sauerstoff oder

Wasserstoffperoxid als stöchiometrischem Oxidationsmittel am interessantesten.^[3] Beispielsweise haben wir die umweltfreundliche Oxidation von Alkoholen mit einem Kupfer(II)-phenanthrolin-Komplex^[4] sowie mit Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP)^[5,6] beschrieben.

Im Verlauf der Optimierung der TPAP-katalysierten aeroben Oxidation von Geraniol **1** zu Geranial **3** haben wir manchmal die Bildung geringer Mengen einer Verunreinigung (5–7 %) beobachtet, die als Citronellal **2** identifiziert wurde. Da in der Ausgangsverbindung kein Citronellol als Verunreinigung und potentiell Edukt nachweisbar war, mußten wir annehmen, daß **1** unter den aeroben Oxidationsbedingungen auf irgendeine Weise in **2** überführt worden war, und wir entschieden uns, die Entstehung von **2** näher zu untersuchen. Einige unserer Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. TPAP-katalysierte Isomerisierung von Geraniol.



Nr.	Solvens	4-Å-MS	Additiv	Umsatz [%] ^[a]	2:3 ^[b]
1	CH ₃ C ₆ H ₅	ja	O ₂	100	0:100 ^[c]
2	CH ₃ C ₆ H ₅	ja	–	62	47:53 ^[d]
3	CH ₃ C ₆ H ₅	nein	–	100	42:58 ^[e]
4	FC ₆ H ₅	nein	–	100	72:28 ^[e]
5	FC ₆ H ₅	nein	<i>i</i> PrOH	72	56:44 ^[e]
6	FC ₆ H ₅	nein	2-BuOH	70	73:27 ^[e]
7	FC ₆ H ₅	nein	C ₁₀ H ₂₁ OH	100	100:0 ^[e]
8	FC ₆ H ₅	nein	2-Undecanol	100	100:0 ^[e]

[a] Die Reaktionen wurden ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgt. [b] ¹H-NMR-Spektroskopisch ermittelt. [c] Die Reaktionsmischung wurde vor der Zugabe von TPAP mit O₂ gesättigt. [d] Vor der Zugabe von TPAP wurde vorsichtig entgast. [e] Die Reaktion erfolgte unter Argon; vorsichtiges Entgasen ist nicht notwendig.

Während eine Sättigung der Reaktionsmischung mit O₂ (oder Luft) vor der Zugabe des Ruthenium-Katalysators die Bildung von **2** vollständig unterdrückt (Nr. 1), führt vorsichtiges Entgasen zu deutlichen Ausbeuten an **2** (Nr. 2). Außerdem stellte sich heraus, daß in Abwesenheit von 4-Å-Molekularsieb ein verbesserter Umsatz von **1** zu **2** erzielt wurde, ohne daß sich das Verhältnis von **2** zu **3** änderte (Nr. 3). Besser als Toluol war Fluorbenzol geeignet: In diesem Solvens wurde **2** erstmals als Hauptprodukt erhalten (Nr. 4). Zur Unterdrückung der konkurrierenden Oxidation von **1** zu **3** haben wir den Einfluß von „sich opfernden“ Alkohol-Additiven untersucht. Während Alkohole mit niedrigem Molekulargewicht zu unvollständigen Umwandlungen und zu Mischungen aus **2** und **3** führten (Nr. 5 und 6), resultierte die stöchiometrische Zugabe von 1-Decanol oder 2-Undecanol glücklicherweise in der quantitativen und ausschließlichen Bildung von **2** (Nr. 7 und 8).

Diese neuartige Isomerisierung wurde dann mit einer Reihe verschieden substituierter Allylalkohole durchgeführt. Aus praktischen Gründen wurde vorzugsweise 2-Undecanol als Alkohol-Additiv eingesetzt. Einige wichtige Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt.

[*] Prof. Dr. I. E. Markó, Dr. A. Gautier, Dr. M. Tsukazaki
Université catholique de Louvain, Département de Chimie
Laboratoire de Chimie Organique, Bâtiment Lavoisier
Place Louis Pasteur 1, B-1348 Louvain-la-Neuve (Belgien)
Fax: (+32) 10-47-27-88
E-mail: marko@chor.ucl.ac.be

Prof. Dr. A. Llobet, E. Plantalech-Mir
Departament de Química, Universitat de Girona
Campus de Montilivi, E-17071 Girona (Spanien)

Dr. C. J. Urch
Zeneca Agrochemicals, Jealott's Hill Research Station
Bracknell, Berkshire RG426ET (Großbritannien)

Dr. S. M. Brown
Zeneca Process Technology Department, Huddersfield Works
P.O. Box A38, Leeds Road, Huddersfield HD2 1FF (Großbritannien)

[**] Diese Arbeit wurde von Zeneca Limited über den Zeneca Strategic Research Fund finanziell unterstützt. I.E.M. dankt Zeneca für ein Zeneca Fellowship (1994–1997). E.P. dankt CIRIT, Generalitat de Catalunya (Spanien), für ein Stipendium.

Tabelle 2. TPAP-katalysierte Isomerisierung von Allylalkoholen.

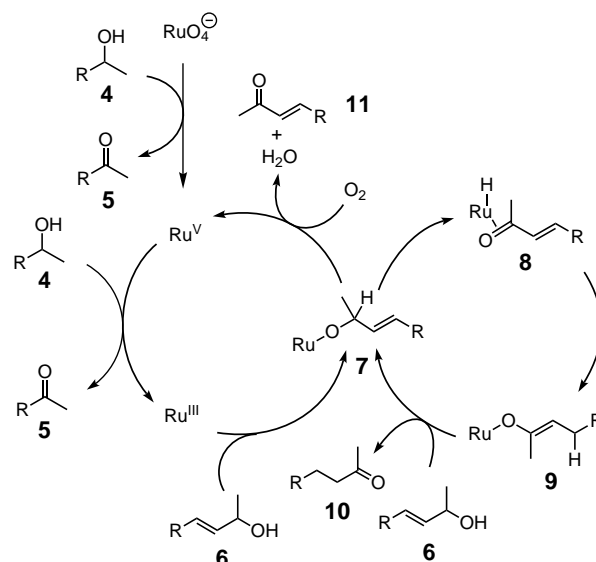
Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. [%] ^[a]
1			90
2			92
3			87
4			89
5			41
6			71
7			48
8			52

[a] Alle Ausbeuten beziehen sich auf reine, isolierte Produkte. Der Umsatz war in allen Fällen quantitativ. Die Diskrepanz zwischen Ausbeute an isoliertem Produkt und Umsatz ergibt sich aus Verlusten bei der Isolierung einiger Produkte.

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, werden monosubstituierte (Nr. 1–3), *cis*-disubstituierte (Nr. 4), *trans*-disubstituierte (Nr. 5–7) und trisubstituierte Allylalkohole (Nr. 8) allesamt glatt und quantitativ in die entsprechenden gesättigten Aldehyde und Ketone überführt. Die Reaktion verläuft auch dann erfolgreich, wenn die C=C-Bindung Bestandteil eines Ringsystems (Nr. 4) oder mit einem aromatischen Substituenten konjugiert ist (Nr. 6 und 7).

Man kennt zwar viele Katalysatoren für allylische Umlagerungen,^[7] doch sind diese alle auf bestimmte Substitutionsmuster in den Alkensubstraten beschränkt.^[8] Unseres Wissens ist das TPAP/2-Undecanol-System der erste Ruthenium-Katalysator, der für ein derart breites Spektrum an Allylalkoholen eingesetzt werden kann.

Ein plausibler Mechanismus, der unseren Beobachtungen Rechnung trägt, ist in Schema 1 gezeigt. Wir nehmen an, daß der Katalysezyklus mit der sukzessiven Reduktion des Ru^{VI}-Komplexes zu einer Ru^{III}-Spezies beginnt. Diese Reduktion geht mit der chemoselektiven Oxidation von 2 Äquivalenten (bezogen auf Ru) 2-Undecanol **4** zum entsprechenden Keton **5** einher.^[9] Der Allylalkohol **6** tritt dann mit dem Ru^{III}-Katalysator unter Bildung des Rutheniumalkoxids **7** in Wechselwirkung.^[10] Eine nachfolgende β -Hydrideliminierung liefert die Keton-Ruthenium-Spezies **8**, die nach einer 1,4-Hydridaddition in das Rutheniumenolat **9** übergeht.^[11] Auf dieser Stufe findet der Ligandenaustausch zwischen dem Enolat **9** und dem Allylalkohol **6** statt, wobei das Keton **10** entsteht^[12] und das Rutheniumalkoxid **7** regeneriert wird, das dann in einen neuen Katalysezyklus eintritt. Die Schlüssel-



Schema 1. Vorgeschlagener Mechanismus für die Isomerisierung der Allylalkohole. R = (CH₂)₈CH₃.

rolle des zugesetzten gesättigten Alkohols läßt sich nunmehr wie folgt beschreiben: **4** generiert nicht nur den aktiven Ruthenium-Katalysator durch doppelte Reduktion von TPAP, sondern seine schnellere Oxidation unterdrückt auch die unerwünschte Oxidation des Allylalkohols. Wird die Isomerisierung nicht in einem Handschuhkasten durchgeführt, führen die unvermeidbaren Sauerstoffspuren im Reaktionsgefäß zur schnellen Oxidation des Ru^{III}-Alkoxids **7** zur Ru^V-Spezies unter gleichzeitiger Bildung von H₂O und dem Enon **11**. Der gesättigte Alkohol **4** übernimmt dann eine weitere wichtige Aufgabe: Durch augenblickliche Reduktion des Ruthenium(v)-Oxidans zur aktiven Ru^{III}-Spezies hält **4** den Isomerisierungszyklus am Laufen. Dieses mechanistische Schema verbindet auch unsere zuvor beschriebene TPAP-katalysierte aerobe Oxidation von Alkoholen mit der hier beobachteten Allylverschiebung.^[9] Während die Isomerisierung über eine Ru^{III}-Spezies verläuft, läuft die aerobe Oxidation von Alkoholen über das Ru^{III}/Ru^V-System durch schnelle Reoxidation des niedervalenten Rutheniumalkoxid-Katalysators **7** durch Sauerstoff ab.

Wir konnten erstmals zeigen, daß das hervorragende Oxidationsmittel TPAP in situ in eine niedervalente Spezies überführt werden kann, die effizient die Umwandlung von Allylalkoholen in die entsprechenden gesättigten Carbonylderivate katalysieren kann. Zur Zeit arbeiten wir daran, die Anwendungsbreite dieser Reaktion zu untersuchen und die mechanistischen Details des Katalysesystems aufzuklären.

Experimentelles

Typische Arbeitsvorschrift (1-Phenylprop-2-enol → Propiophenon; Tabelle 2, Nr. 1): Eine Lösung von 1-Phenylprop-2-enol (214 mg, 1.6 mmol) und 2-Undecanol (252 mg, 1.6 mmol) in Fluorbenzol (20 mL) wird 3 min im Ultraschallbad in einem schwachen Argonstrom entgast. Man gibt TPAP (34 mg, 0.096 mmol) zu, und die Reaktionsmischung wird unter Argon zum Sieden erhitzt. Das Fortschreiten der Reaktion wird über Dünnschicht- und/oder Gaschromatographie verfolgt. Sobald die Isomerisierung vollständig ist, wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und

über Celite filtriert. Der Filterkuchen wird mit Chloroform (30 mL) gewaschen, die vereinigten organischen Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt, und das Produkt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Ethylacetat:Hexan 1:9). Analysenreines Propiophenon wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (193 mg, 90 %).

Eingegangen am 20. Januar 1999 [Z 12941]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1960–1962

Stichwörter: Aldehyde • Alkohole • Homogene Katalyse • Isomerisierungen • Ruthenium

- [1] Allgemeines zu Oxidationen: a) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, **1989**, S. 604; b) G. Procter in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. V. Ley), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 305; c) S. V. Ley, A. Madin in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. V. Ley), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 251; d) T. V. Lee in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. V. Ley), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 291.
- [2] a) R. A. Sheldon, J. K. Kochi in *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, New York, **1981**; b) S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639; c) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97, zit. Lit.; d) S.-I. Murahashi, N. Komiya, *Catal. Today* **1998**, 41, 339.
- [3] a) R. A. Sheldon in *Dioxygen Activation and Homogeneous Catalytic Oxidation* (Hrsg.: L. L. Simandi), Elsevier, Amsterdam, **1991**, S. 573; b) B. R. James in *Dioxygen Activation and Homogeneous Catalytic Oxidation* (Hrsg.: L. L. Simandi), Elsevier, Amsterdam, **1991**, S. 195; c) A. K. Mandal, J. Iqbal, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7641; d) T. Nishimura, T. Onoue, K. Ohe, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6011; e) A. Hanyu, E. Takezawa, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5557; f) K. P. Peterson, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3185.
- [4] a) I. E. Markó, P. R. Giles, M. Tsukazaki, S. Brown, C. J. Urch, *Science* **1996**, 274, 2044; b) I. E. Markó, M. Tsukazaki, P. R. Giles, S. M. Brown, C. J. Urch, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2208; c) I. E. Markó, A. Gautier, I. Chellé-Regnaut, P. R. Giles, M. Tsukazaki, C. J. Urch, S. M. Brown, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7576.
- [5] I. E. Markó, P. R. Giles, M. Tsukazaki, I. Chellé-Regnaut, C. J. Urch, S. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12661.
- [6] Eine andere Arbeit über die TPAP-katalysierte aerobe Oxidation von Alkoholen: a) R. Lenz, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 3291; b) B. Hinzen, R. Lenz, S. V. Ley, *Synthesis* **1998**, 977. c) Eine hervorragende Übersicht über Ruthenium-katalysierte Reaktionen: T. Naota, H. Takaya, S.-I. Murahashi, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2599.
- [7] a) H. C. Clark, H. Kurosawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 150; b) M. Kraus, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1972**, 37, 460; c) Y. Lin, X. Zhu, Y. Zhou, *J. Organomet. Chem.* **1992**, 429, 269; d) T. Karlen, A. Ludi, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1604; e) D. V. McGrath, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3611; f) S. H. Bergens, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 958; g) W. Smadja, G. Ville, C. Georgoulis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 594; h) M. Dedieu, Y.-L. Pascal, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **1976**, 282, 65; i) W. Strohmeier, L. Weigelt, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 86, C17; j) Y. Sasson, G. L. Rempel, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4133; k) B. M. Trost, R. J. Kulawiec, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2027; l) B. M. Trost, R. J. Kulawiec, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3039; m) J.-E. Bäckvall, U. Andreasson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5459.
- [8] Beispielsweise ist Trosts Ruthenium-Katalysator bei der Isomerisierung von Geraniol **1** zu Citronellal **2** unwirksam.^[7k]
- [9] Bei diesen Reaktionen wird im allgemeinen eine größere Menge (30–45 %) an 2-Undecanon **5** gebildet. Der Unterschied zwischen der theoretischen und der experimentellen Menge an **5** resultiert aus der Reoxidation des Ru^{III}-Katalysators in eine Ru^V-Spezies durch O₂. Die nachfolgende Reduktion des Ru^V-Komplexes zurück zum aktiven, niedervalenten Ru^{III}-Derivat erfordert einen zusätzlichen Verbrauch des Alkohols-Additivs **4**. Siehe auch: S.-I. Murahashi, T. Naota, N. Hirai, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7318.

- [10] Daß ein Rutheniumalkoxid **7** als Zwischenstufe in diesem Prozeß auftritt, wird dadurch belegt, daß der aus **6** erhaltene Trimethylsilyl-ether vollkommen unreaktiv ist.
- [11] Die 1,4-Addition von Rutheniumhydriden an Enone ist gut bekannt; siehe z.B.: Y. Ishii, K. Osakada, T. Ikariya, M. Saburi, S. Yoshikawa, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2034. Für einen ähnlichen Mechanismus mit einer 1,4-Hydridaddition an Iminium-Zwischenstufen siehe z. B.: S.-I. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, T. Sato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4897.
- [12] Außer als Nebenprodukt bei der Oxidation von **4** scheint 2-Undecanon auch als Ligand für den niedervalenten Ruthenium-Katalysator zu fungieren.

Peptid-Minivektoren als Gen-Transporter**

Robert G. Cooper, Richard P. Harbottle,
Holm Schneider, Charles Coutelle und
Andrew D. Miller*

Es wird allgemein erwartet, daß sich die Gentherapie zu einer der wichtigsten medizinischen Technologien des nächsten Jahrhunderts entwickeln wird. Um dies jedoch zu ermöglichen, müssen noch viele Fortschritte gemacht werden. Die Gentherapie läßt sich ganz allgemein als „Einschleusen von Nucleinsäuren (mit einem Vektor) in einen Patienten für therapeutische Zwecke“ definieren.^[1a] Die aktuelle Forschung auf dem Gebiet der Gentherapie beschäftigt sich folglich mit dem Design geeigneter Vektoren für den Nucleinsäuretransport. In diesem Bereich kommt dem Chemiker eine klar definierte Rolle zu; wir selbst arbeiten an der Entwicklung synthetischer Vektorsysteme aus kationischen Liposomen zum Transport von Nucleinsäuren in vivo.^[2] Hier beschreiben wir als Alternative ein System auf Peptidbasis, das eines der kleinsten und einfachsten Vektorsysteme zum Einschleusen von Nucleinsäuren ist, die bislang beschrieben worden sind.^[1]

[*] Dr. A. D. Miller, Dr. R. G. Cooper
The Imperial College Genetic Therapies Centre
Department of Chemistry
Imperial College of Science, Technology & Medicine
South Kensington, London SW72AY (Großbritannien)
Fax: (+44) 171-594-5803
E-mail: a.miller@ic.ac.uk

Dr. R. P. Harbottle, H. Schneider, Prof. C. Coutelle
Cystic Fibrosis Gene Therapy Research Group
Molecular Genetics Division of Biomedical Sciences
Imperial College School of Medicine
London (Großbritannien)

[**] Cationic lipids for gene therapy, 2. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose (AFLM), vom BBSRC sowie von Genzyme Corporation gefördert. H.S. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Postdoktoranden-Stipendium. Wir danken der Mitsubishi Chemical Corporation für die Förderung des Imperial College Genetic Therapies Centre und Sandy Carne (Chester Beatty Laboratories, Institute of Cancer Research, London) für seine Hilfe bei der Massenspektrometrie. – 1. Mitteilung: Lit. [2].



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.