

- [11] D. J. Faulkner, *The Handbook of Environmental Chemistry*, Vol. 1, Part A, Springer, Berlin, **1980**, S. 229–254.
- [12] G. W. Gribble, D. H. Blank, J. P. Jasinski, *Chem. Commun.* **1999**, 2195–2196.
- [13] D. Brown, D. Griffiths, M. E. Rider, R. C. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1986**, 455–464.
- [14] P. H. Daniels, J. L. Wong, J. L. Atwood, L. G. Canada, R. D. Rogers, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 435–440.
- [15] M. D. Rosa, G. C. Nieto, F. F. Gago, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5347–5350.
- [16] S. L. Buchwald, A. Gutierrez, S. Berk, K. Kreutzer, US Patent 5220020, **1993**.
- [17] COLLECT, Data Collection Software, B. V. Nonius, Niederlande, **1998**.
- [18] Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol.* **1997**, 276, 307–326.
- [19] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, 46, 467–473.
- [20] G. M. Sheldrick, SHELXL-97 (Release 97-2), Universität Göttingen, Germany, **1997**.
- [21] CCDC-173675 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Neue Katalysatorsysteme für die katalytische Oxidation von Methan zu Methanol**

Michael Muehlhofer, Thomas Strassner* und Wolfgang A. Herrmann

Die katalytische Oxidation von Methan zu Methanol gehört zu den großen Herausforderungen der Chemie. Methan als Hauptbestandteil von Naturgas ist gegenwärtig die billigste Quelle für Kohlenwasserstoffe, und der Bedarf an Methanol wird weiter steigen. Eine homogenkatalytische Oxidation bei niedrigen Temperaturen ist aus wirtschaftlicher Sicht besonders interessant, wegen der hohen Stabilität der C-H-Bindung allerdings auch besonders schwierig. Sie kann vermutlich nur durch Metallzentren erreicht werden, die eine direkte oxidative Addition ermöglichen.

Palladium- und Platinverbindungen wurden bei der Funktionalisierung von Alkanen und Arenen erfolgreich eingesetzt.^[1, 2] Nach den bahnbrechenden Arbeiten von Shilov^[3] erzielten insbesondere Periana^[2] und Fujiwara^[1] große Fortschritte. Einige der in der C-H-Aktivierung eingesetzten Liganden sind in Abbildung 1 gezeigt.

Am leistungsfähigsten ist bisher das von Periana beschriebene Platin-System mit dem Bipyrimidinliganden **1**, das bei hohen Selektivitäten Methanolausbeuten von bis zu 72 %

[*] Dr. T. Strassner, M. Muehlhofer, Prof. Dr. W. A. Herrmann
Technische Universität München
Anorganisch-chemisches Institut
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-289-13473
E-mail: thomas.strassner@ch.tum.de

[**] C-H-Aktivierung mit Komplexen mit N-heterocyclischen Carbenen, 1. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Süd-Chemie AG gefördert.
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

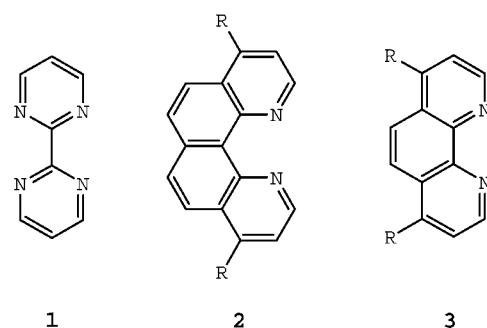
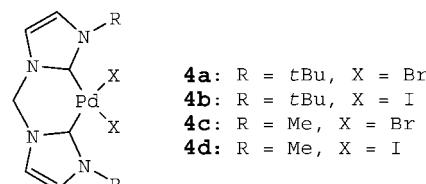


Abbildung 1. Zur C-H-Aktivierung erfolgreich eingesetzte Liganden.

ergibt.^[4] Nachteilig ist jedoch die industriell kaum darstellbare Reaktionsführung in Oleum, da dieses bei der Aufkonzentrierung und der Produktisolierung erhebliche Probleme verursacht. In jüngster Zeit konnten mit Platin- und Palladiumkomplexen mit dem Liganden **3** noch höhere Aktivitäten erreicht werden.^[5] Das Bindungsmotiv findet sich auch in weiteren vom 1,10-Phenanthroline abgeleiteten Liganden wie **2** (Abbildung 1).^[6] Insgesamt wurden jedoch nur wenige Systeme beschrieben, die die Funktionalisierung von Methan katalysieren,^[7–10] wobei ein großer Teil davon die direkte Carbonylierung zur Essigsäure umfasst.^[1, 11–16]

Wir berichten hier über den erstmaligen Einsatz von Komplexen mit N-heterocyclischen Carbenen (NHCs) zur katalytischen Methanaktivierung. Wir haben gefunden, dass Lösungen von Palladium(II)-Komplexen von NHCs in Carbonsäuren die Umwandlung von Methan in die entsprechenden Methylester katalysieren. Dass sich Palladium(II)-Carbenkomplexe durch eine hohe thermische Stabilität auszeichnen, konnte am Beispiel von **4a** (Abbildung 2) gezeigt werden.^[17] Ein besonderes Merkmal der hier beschriebenen Komplexe ist jedoch die bisher nie beobachtete Widerstandsfähigkeit unter den stark sauren Bedingungen, die für die C-H-Aktivierung notwendig sind.

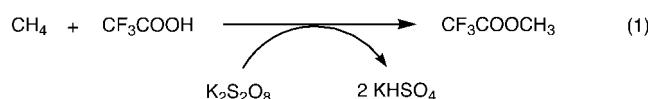


4a: R = tBu, X = Br
4b: R = tBu, X = I
4c: R = Me, X = Br
4d: R = Me, X = I



Abbildung 2. Palladium(II)-Komplexe mit Biscarben-Chelatliganden.

Setzt man eine Suspension von Kaliumperoxodisulfat in Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid unter 20–30 bar Methangasdruck bei 80–100 °C um, so entsteht in Gegenwart von katalytischen Mengen **4** Trifluoressigsäure-methylester. Gleichung (1) zeigt den oxidativen Charakter



dieser Umwandlung, die formal dem Nettoprozess $\text{CH}_4 \rightarrow [\text{CH}_3]^+ + \text{H}^+ + 2\text{e}^-$ entspricht.

Die analogen Platinkomplexe^[18] sind als Katalysatoren ungeeignet, weil sie sich in Trifluoressigsäure sofort unter Bildung von Platinschwarz zersetzen. Hingegen bilden die Palladiumkomplexe **4a–d** im gleichen Solvens klare gelbliche Lösungen, die selbst nach 20 Stunden keine Anzeichen einer Zersetzung aufweisen (NMR). Die charakteristische Aufspaltung der ^1H -NMR-Signale der Methylenbrücken bleibt erhalten, und eine Reprotonierung der Carbenliganden zu den entsprechenden Bisimidazoliumsalzen kann ausgeschlossen werden. Auch gegen starke Oxidationsmittel sind die Komplexe stabil; ein Niederschlag von Palladium(II)-Salzen wird nicht beobachtet.

Die Palladiumkomplexe mit NHCs erfüllen damit die Anforderungen, die an Katalysatoren für die C-H-Aktivierung gestellt werden: Als Reaktionsmedium kann eine starke Säure verwendet werden, um den entstehenden Alkohol durch Bildung des entsprechenden Esters vor Überoxidation zu schützen.^[8] Die NHC-Liganden stabilisieren die stark Lewis-aciden Metallzentren, die Methan zur C-H-Aktivierung in Form einer Methylspezies binden können. Die außergewöhnliche thermische und chemische Stabilität erlaubt die Reaktionsführung bei erhöhten Temperaturen und mit starken Oxidationsmitteln.

Zur katalytischen Funktionalisierung von Methan wurden zunächst 0.21 mmol **4a** und 100 Äquivalente Kaliumperoxodisulfat in einem Gemisch aus 60 mL Trifluoressigsäure und 10 mL Trifluoressigsäureanhydrid gelöst und in einen Autoklaven überführt. Bei einem Anfangsdruck von 20 bar Methan und einer Temperatur von 80 °C wird Trifluoressigsäuremethylester als Produkt erhalten. Die Umsätze liegen bei >500% bezogen auf Palladium.

Die Wahl der Halogenidliganden hat einen entscheidenden Einfluss auf die Aktivität der Katalysatoren, da **4b** unter exakt gleichen Bedingungen laut GC-MS-Analyse keinen Methylester liefert. Schon anhand der quantenchemisch optimierten Struktur von Verbindung **4c** wird deutlich, dass der sechsgliedrige Ring aus Palladium und dem Biscarben-Chelatliganden eine gespannte Boot-Konformation aufweist (Abbildung 3).^[19] Neben dem sterischen Anspruch der wesentlich größeren *tert*-Butylreste in **4b** erschwert die geringere Basizität der Iodliganden (gegenüber den Bromliganden) die

Erzeugung einer freien Koordinationsstelle durch Protonierung der Halogenide. Dementsprechend führt die Verwendung von **4c**, bei der der sterische Anspruch von R (Methyl) deutlich geringer ist, annähernd zu einer Verdoppelung des Umsatzes (980% bezogen auf Palladium), während mit **4d** keine Esterbildung beobachtet wird.

Kontrollexperimente mit Palladium(II)-acetat und ähnlichen Salzen zeigen, dass die NHC-Liganden einen spezifischen Aktivierungseffekt haben (Ta-

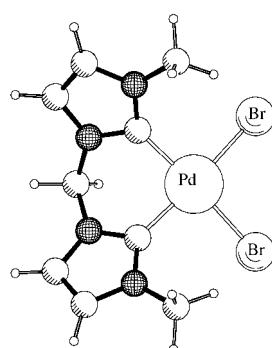


Abbildung 3. Platon-Darstellung^[20] der quantenchemisch optimierten Struktur (B3LYP/6-31G*)^[21–24] von Komplex **4c**.

Tabelle 1. Katalytische Oxidation von Methan zu Methanol.

Katalysator	Umsatz ^[a]
4a	510%
4b	0%
4c	980%
4d	0%
Pd(OAc) ₂	380%
Sheldon-System	0%
Periana-System	0%
ohne	0%
4c	3000% ^[b]

[a] Laut GC-Analyse; bezogen auf Palladium. [b] $T = 90^\circ\text{C}$, $t = 14\text{ h}$, $p(\text{CH}_4) = 30\text{ bar}$.

belle 1). Keine nachweisbaren Umsätze liefern unter diesen Bedingungen das Sheldon-System $[\text{Pd}(\text{L})(\text{OAc})_2]$ ($\text{L} = 4,7\text{-Diphenyl-1,10-phenanthrolindisulfonsäure-Dinatriumsalz}$),^[6] das Periana-System $[\text{Pt}(\text{bpym})\text{Cl}_2]$ ($\text{bpym} = \text{Bipyrimidin}$), $[\text{Pd}(\text{phen})\text{Cl}_2]$ ($\text{phen} = 1,10\text{-Phenanthrolin}$) und das katalysatorfreie System. Dass die Grenzen des Palladium-Systems nicht erreicht sind, belegen weitere Versuche unter veränderten Reaktionsbedingungen. So erreicht man mit **4c** bei 90 °C und einem Anfangsdruck von 30 bar bereits nach 14 h Umsätze von 3000% bezogen auf Palladium (TON = 30).

Die Verwendung von Trifluoressigsäure bietet den weiteren Vorteil, dass der gebildete Ester leicht abdestilliert und nichtumgesetztes Methan zurückgeführt werden kann. Damit wird eine Kreisföhrung des Prozesses möglich.

Mit der C-H-Aktivierung eröffnet sich ein neues Anwendungsbereich für NHC-Komplexe, die bisher hauptsächlich für die Olefin-Metathese,^[25–29] für die Hydroformylierung^[30, 31] und für C-C-Kupplungen^[32–34] eingesetzt wurden. Die unerwartet hohe Stabilität unter stark aciden, oxidativen Bedingungen erlaubt den Einsatz der hier vorgestellten NHC-Komplexe zur katalytischen C-H-Aktivierung in Methan. Im Hinblick auf die deutlich niedrigeren Bindungsenergien der C-H-Bindungen höherer Alkane und Arene eröffnet sich noch eine Vielzahl weiterer Einsatzmöglichkeiten, die im Moment intensiv bearbeitet werden.

Experimentelles

Katalytische Oxidation von Methan: 0.21 mmol **4** werden in 60 mL Trifluoressigsäure und 10 mL Trifluoressigsäureanhydrid im 200-mL-Autoklaven gelöst. In der Lösung werden 5.70 g (21 mmol) Kaliumperoxodisulfat suspendiert und der Autoklav verschlossen. Der Gasraum wird dreimal mit 20 bar CH_4 gespült und anschließend bei zugeschaltetem Rührer mit 20 bar CH_4 befüllt. In einem Heizblock wird auf 80 °C erhitzt. Nach 24 Stunden wird auf –10 °C abgekühlt und anschließend der Gasraum langsam entspannt. Das kalte, flüssige Reaktionsgemisch wird isoliert und GC-analytisch charakterisiert.

Eingegangen am 7. Dezember 2001 [Z18342]

[1] Y. Fujiwara, T. Jintoku, Y. Uchida, *New J. Chem.* **1989**, *13*, 649–650.

[2] R. A. Periana, D. J. Taube, S. Gamble, H. Taube, T. Satoh, H. Fujii, *Science* **1998**, *280*, 560–564.

[3] A. E. Shilov, A. A. Shtainman, *Kinet. Katal.* **1977**, *18*, 1129–1145.

[4] H. Arakawa, M. Aresta, J. N. Armor, M. A. Barteeau, E. J. Beckman, A. T. Bell, J. E. Bercaw, C. Creutz, E. Dinjus, D. A. Dixon, K. Domen, D. L. DuBois, J. Eckert, E. Fujita, D. H. Gibson, W. A. Goddard, D. W. Goodman, J. Keller, G. J. Kubas, H. H. Kung, J. E. Lyons, L. E.

- Manzer, T. J. Marks, K. Morokuma, K. M. Nicholas, R. Periana, L. Que, J. Rostrup-Nielsen, W. M. H. Sachtler, L. D. Schmidt, A. Sen, G. A. Somorjai, P. C. Stair, B. R. Stults, W. Tumas, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 953–996.
- [5] H.-U. Wüstefeld, F. Schüth, W. C. Kaska, G. D. Stucky, B. Krebs, *GdCh-Jahrestagung*, Würzburg, **2001**.
- [6] G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Science* **2000**, *287*, 1636–1639.
- [7] S. Stahl, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2298–2311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2181–2192.
- [8] D. Wolf, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3545–3547; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3351–3353.
- [9] R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 987–1007.
- [10] R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2599.
- [11] K. Nakata, Y. Yamaoka, T. Miyata, Y. Taniguchi, K. Takaki, Y. Fujiwara, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 329–334.
- [12] M. Kurioka, K. Nakata, T. Jintoku, Y. Taniguchi, K. Takaki, Y. Fujiwara, *Chem. Lett.* **1995**, 244.
- [13] Y. Taniguchi, T. Hayashida, H. Shibasaki, D. Piao, T. Kitamura, T. Yamaji, Y. Fujiwara, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 557–559.
- [14] M. Asadullah, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Angew. Chem.* **2000**, *111*, 2609–2612; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2475–2478.
- [15] M. Lin, A. Sen, *Nature* **1994**, *368*, 613–615.
- [16] M. Lin, T. E. Hogan, A. Sen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4574–4580.
- [17] J. Schwarz, V. P. W. Böhm, M. G. Gardiner, M. Grosche, W. A. Herrmann, W. Hieringer, G. Raudaschl-Sieber, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1773–1780.
- [18] T. Strassner, M. Muehlhofer, W. A. Herrmann, unveröffentlichte Ergebnisse, **2001**.
- [19] T. Strassner, unveröffentlichte Ergebnisse, **2001**.
- [20] A. L. Spek, PLUTON, Utrecht University, The Netherlands, **2001**.
- [21] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- [22] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 9173–9177.
- [23] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [24] Gaussian 98 (Revision A.7), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**.
- [25] T. Weskamp, W. C. Schattenmann, M. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2631–2633; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490–2493.
- [26] T. Weskamp, F. J. Kohl, W. Hieringer, D. Gleich, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2573–2576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2416–2419.
- [27] M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543–6554.
- [28] A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204–2207.
- [29] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [30] W. A. Herrmann, C. W. Kohlpaintner, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1588–1609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1524–1544.
- [31] W. A. Herrmann, J. A. Kulpe, W. Konkol, H. Bahrmann, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *389*, 85–101.
- [32] V. P. W. Böhm, T. Weskamp, C. W. K. Gstöttmayr, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1672–1674; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1602–1604.
- [33] W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2602–2605; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2371–2374.
- [34] S. Caddick, F. G. N. Cloke, G. K. B. Clentsmith, P. B. Hitchcock, D. McKerrecher, L. R. Titcomb, M. R. V. Williams, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617*–618, 635–639.

Synthese des Proteinphosphatase-2A-Inhibitors (4S,5S,6S,10S,11S,12S)-Cytostatin**

Laurent Bialy und Herbert Waldmann*

Professor Lutz F. Tietze zum 60. Geburtstag gewidmet

Die reversible Phosphorylierung von Proteinen wird von lebenden Organismen als zentraler Mechanismus zur Regulierung von zellulären Prozessen verwendet, und die fehlerhafte Phosphorylierung von Proteinen ist an vielen Krankheiten wie Krebs oder Diabetes beteiligt.^[1] Die Proteine werden durch Proteinkinasen (PK) phosphoryliert und durch Proteinphosphatasen (PP) dephosphoryliert. PKs sind etablierte Objekte der Wirkstoffforschung.^[2] Dagegen ist die Entwicklung niedermolekularer Inhibitoren der PPs erst seit Kurzem^[3] ein schnell wachsendes Forschungsgebiet der klinischen Biologie und der medizinischen Chemie.^[4] In der Natur vorkommende PP-Inhibitoren wurden intensiv zur PP-Inhibierung in biologischen Experimenten genutzt.^[5] Daher können Naturstoffe mit PP-inhibitorischer Wirkung als wertvolle „Startpunkte“ im Strukturraum zur Entwicklung wirkungsvoller und selektiver PP-Inhibitoren angesehen werden. Dies wurde kürzlich durch die Festphasensynthese und biologische Untersuchung von Analoga des Cdc25-Phosphatase-Inhibitors Dysidiolid belegt.^[6]

Der in der Natur vorkommende PP2A-Inhibitor Cytostatin **1** ($IC_{50} = 210 \text{ nM}$ ^[7a]), der von Ishizuka et al. aus einem *Streptomyces*-Stamm isoliert wurde,^[7b] inhibiert die Adhäsion von B16-Melanomzellen an Laminin und Kollagen, zeigt antimetastatische sowie cytotoxische Eigenschaften^[7c] und induziert in B16-Melanomzellen^[7d] in submikromolaren Konzentrationen Apoptose. Hier stellen wir die Synthese des (4S,5S,6S,10S,11S,12S)-Isomers von Cytostatin vor.

Ishizuka et al. klärten die Konstitution von Cytostatin auf, nicht jedoch dessen relative und absolute Konfiguration.^[7e] Bei der Syntheseplanung zogen wir deshalb Rückschlüsse aus den strukturverwandten Naturstoffen Fostriecin **2**^[8] und den Phoslactomycinen **3**.^[9] Die Konfiguration der Stereozentren 4 und 5 sowie 10–12 wurde analog gewählt, da die Biosynthesen der Naturstoffe möglicherweise ähnlich sind und gleiche Edukte oder Biokatalysatoren bei den Synthesen zum Einsatz kommen. Das Stereozentrum 6 wurde willkürlich festgelegt. Wegen der unbekannten Konfiguration des Naturstoffs wurde bei der Syntheseplanung besonderer Wert auf eine größtmögliche stereochemische Flexibilität gelegt, sodass die Konfiguration schnell und zuverlässig variiert werden kann (wenn nötig). Dies wurde durch die Durchführung der Aldoladdition nach Evans (die den Zugang zu *syn*- und *anti*-

[*] Prof. Dr. H. Waldmann, Dipl.-Chem. L. Bialy
Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie
Abteilung Chemische Biologie
Otto-Hahn-Straße 11, 44227 Dortmund (Deutschland)
Fax: (+49) 231-133-2499
und
Universität Dortmund
Fachbereich 3, Organische Chemie
44221 Dortmund (Deutschland)
E-mail: herbert.waldmann@mpi-dortmund.mpg.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.