

Aminkatalysierte Epoxidierung von Alkenen: ein neuer Mechanismus zur Aktivierung von Oxone

Alan Armstrong*

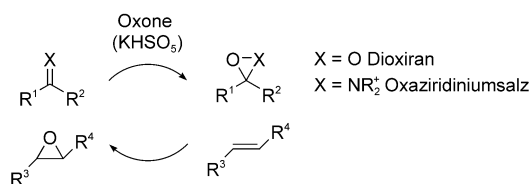
Stichwörter:

Amine · Enantioselektivität · Epoxidierungen · Homogene Katalyse · Oxidationen

Katalyse mit kleinen organischen Molekülen (Organokatalyse) zieht derzeit großes Interesse auf sich.^[1] Der Vorteil gegenüber übergangsmetallkatalysierten Reaktionen ist die leichtere Produktreinigung und die relativ geringe Empfindlichkeit der organokatalysierten Systeme gegenüber Luft und Wasser. Der gegenwärtigen Renaissance organokatalysierter C-C-Bindungsknüpfungen gingen intensive Anstrengungen zur Entwicklung asymmetrischer Epoxidierungen von Alkenen voraus. Die Arbeiten auf diesem Gebiet wurden nicht nur wegen der Praxisvorteile aufgegriffen, sondern auch, um die Substratvariabilität der auf diesem Gebiet bislang verwendeten Methoden zu erweitern: der asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung^[2] und der Methoden mit Jacobsen-Katsuki-Katalysatoren (Mangan-Salen-Komplexen).^[3] Allerdings ist die erstgenannte Methode auf Allylalkohole beschränkt, während letztere häufig schlechte Ergebnisse bei *trans*-disubstituierten und terminalen Alkenen liefert.

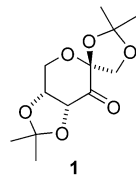
Zu den nützlichsten organokatalysierten Alternativen zählen Methoden die die Aktivierung des Tripelsalzes Oxone (2 KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄) enthalten.^[4] Unter geeigneten Bedingungen setzt die aktive Komponente KHSO₅ Ketone zu reaktiven Dioxiran-Spezies um, die wiederum Alkene effizient epoxidieren. Diese Reaktion ist

hinsichtlich des Ketons katalytisch (Schema 1). Bei frühen Arbeiten auf diesem Gebiet wurde ein Zweiphasen-Lösungsmittelsystem verwendet, bei



Schema 1. Katalyse der Epoxidierung mit Oxone durch Ketone und Iminiumsalze.

dem die Lösungseigenschaften des Alkens und des Ketons eine essenzielle Rolle spielten.^[5] Ein Durchbruch war die Entwicklung eines experimentell einfachen, selbstpuffernden Reaktionssystems, das erstmals das Screening unterschiedlicher Ketone als Katalysatoren ermöglichte.^[6] Mit diesem System konnten mehrere chirale Ketone gefunden werden, die zu hohen Enantioselektivitäten bei Epoxidierungen von *trans*-disubstituierten und trisubstituierten Alkenen führten.^[7] Das bemerkenswerteste Reagens ist das von Shi et al. eingeführte Keton **1**, das aus D-Fructose erhalten wurde.^[8] Kürzlich beschriebene modifizierte Ketone liefern bessere Resultate bei *cis*- und einfach substituierten



Alkenen^[9] sowie bei α,β -ungesättigten Estern.^[10]

Ein hinsichtlich des Mechanismus der Katalyse mit Ketonen sehr ähnliches Gebiet ist das der iminiumsalzkatalysierten Reaktionen. Diese verlaufen

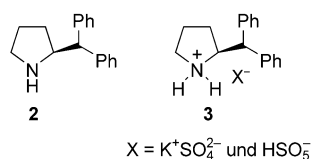
vermutlich über die entsprechenden Oxaziridiniumsalze (Schema 1, X = NR₂⁺).^[11] Die erste asymmetrische Reaktion dieser Art,^[12] bei der ein Dihydroisochinolinium-System Verwendung fand, wurde von Page et al. weiterentwickelt.^[13] Bisher gelang es jedoch nicht, durchgehend hohe Enantioselektivitäten für eine Reihe unterschiedlich substituierter Alkene zu erzielen.^[14]

Im Prinzip könnten sehr unterschiedliche Katalysatoren erhältlich sein, wenn das Iminiumsalz aus zwei Einzelkomponenten herstellbar wäre, nämlich aus einem Amin und einer Carbonylverbindung. Diesem Ansatz folgend beschrieben wir die ersten Katalysen mit exocyclischen Iminiumsalzen, die aus Pyrrolidin und aromatischen Aldehyden erhalten wurden. Versuche, diese Arbeiten auf sterisch anspruchsvollere chirale Amine oder Carbonylverbindungen auszudehnen, waren nicht erfolgreich.^[15] Mit dem Testalken (*E*)-Stilben lieferten Kontrollexperimente wenig Epoxidierungsprodukt, wenn nur das Amin oder die Carbonylverbindung verwendet wurde. Dies legt nahe, dass das Iminiumsalz der Katalysator ist.

Yang et al. entdeckten, dass das Iminiumsalz in situ gebildet werden kann, wenn geeignete Carbonyl- und Aminverbindungen verwendet werden.^[16] Aggarwal et al. untersuchten die In-situ-Bildung des Iminiumsalzes mit 1-Phenylcyclohexen. Dabei stellten sie fest, dass die Epoxidierung dann abläuft, wenn die Amin- und die Carbonylkomponente im Reaktionssystem gemischt werden.^[17] Bemerkenswerterweise zeigten Kontrollexperimente, dass die

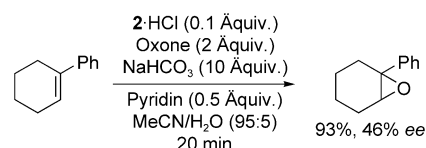
* Dr. A. Armstrong
Department of Chemistry
Imperial College London
South Kensington, London SW7 2AZ
(Großbritannien)
Fax: (+44) 20-7594-5804
E-mail: A.Armstrong@imperial.ac.uk

Epoxidierung nur vom Amin katalysiert wird und dass asymmetrische Induktion auftritt, wenn ein chirales Amin wie **2** verwendet wird. Dieses Ergebnis zog



intensive Untersuchungen zur Rolle desamins im Reaktionsmechanismus nach sich. Besonders die Tatsache, dass enantioselektive Reaktionen möglich sind, weist auf eine enge Wechselwirkung zwischen Amin und Alken im Übergangszustand der Epoxidierung hin. Ergebnisse aus der Gruppe von Aggarwal^[17] wiesen auf die Beteiligung eines Amin-Radikalkations hin. Von dieser Spezies wurde bereits gezeigt, dass sie Alkene oxidieren kann. Allerdings konnten zum Vergleich durchgeführte essenzielle Kontrollexperimente nicht reproduziert werden,^[18] sodass Aggarwal et al. den Mechanismus weiter untersuchen. Kürzlich wurde ein glaubwürdiger Mechanismus für die Aktivierung mit Oxone vorgeschlagen, der bedeutende Konsequenzen hat.^[19]

Unter praktische Aspekte führt das Aminhydrochlorid zu weitaus besser reproduzierbaren Resultaten als das Amin (Schema 2). Auch wird der Reak-



Schema 2. Aminkatalysierte Oxone-Epoxidierung von 1-Phenylcyclohexen.

tionslösung Pyridin zugesetzt, um die Bildung des Diols während der Epoxidhydrolyse zu unterdrücken. Bei der Suche nach möglichen Mechanismen ist es nützlich zu wissen, ob ein Oxidationsprodukt desamins wie ein Hydroxylamin oder ein Nitron die Katalyse bedingt. Führte man die Epoxidierung bei Raumtemperatur durch, wurde das Amin unter diesen Reaktionsbedingungen tatsächlich oxidiert. Allerdings zeig-

te sich auch, dass die Oxidationsprodukte die Epoxidierung nicht katalysieren. Die Alken-Epoxidierung war auch bei -10°C durchführbar, und das Ammoniumsalz konnte in guten Ausbeuten zurückgewonnen werden. Die Reaktion desamins **2** mit Oxone führte zur Bildung des Komplexes **3**, der eine Mischung aus Kaliumsulfat und Peroxomonosulfat enthält. Essenziell ist, dass das Ammoniumsalz **3** die Epoxidierung von 1-Phenylcyclohexen mit der gleichen Enantioselektivität ermöglichte wie das katalytische System. Dies belegt, dass **3** die aktive Epoxidierungsspezies ist. Struktur-Reaktivitäts-Studien (Hammett) und die beobachteten Alkenreaktivitäten legten weiterhin nahe, dass die aktive Spezies bei der aminkatalysierten Epoxidierung eher ein konventionelles elektrophiles Oxidans wie *m*-Chlorperbenzoesäure ist als ein Amin-Radikal-kation.

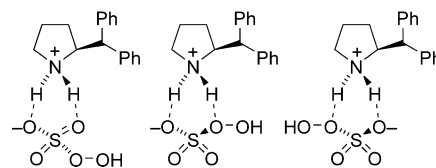
Warum ist das Ammoniumsalz **3** reaktiver als Oxone? Ein Grund ist, dass das Ammonium-Gegenion als Phasentransferkatalysator agiert, der das Anion in die organische Phase trägt. Allerdings deuten systematische Variationen der Ammoniumionen-Struktur darauf hin, dass mehr hinter der Reaktivität von **3** steckt. Aggarwal et al. stellten fest, dass das methylierte tertiäre Ammoniumion geringere Aktivität (und Enantioselektivität) aufwies als das sekundäre Ammoniumion und dass ein quartäres Ammoniumsalz nahezu unreaktiv war (Tabelle 1). Daher schlus-

Tabelle 1: Abhängigkeit von Ausbeute und Enantioselektivität von der Struktur des Ammoniumsalzes bei der Oxone-Epoxidierung von 1-Phenylcyclohexen.

R^1	R^2	X	Ausb. [%]	ee (Epoxid [%])
H	H	Cl	93	46
Me	H	Cl	58	5
Me	Me	BF_4	13	0

gen sie einen neuartigen Aktivierungsmodus für Oxone unter Beteiligung von Wasserstoffbrücken zum Ammoniumsalz vor. Da diese Wechselwirkung auf mehrere Arten und mit unterschiedli-

chen Orientierungen des Ammoniumions und des HSO_5^- -Ions auftreten kann (Schema 3), ist sie für die Enantioselektivität wahrscheinlich kontraproduktiv.



Schema 3. Mögliche Wechselwirkungen zwischen einem sekundären Ammoniumion und HSO_5^- .

Das aminkatalysierte System muss noch deutlich verbessert werden, bevor es als Alternative zur ketonkatalysierten Alken-Epoxidierung praktisch einsetzbar ist. Auch für die besten Substrat-Amin-Kombinationen sind die Enantioselektivitäten immer noch niedrig (66% ee für die Epoxidierung von 1-Phenylcyclohexen mit dem Naphthylanalogon von **2**-HCl). Auch ist die Anwendbarkeit auf bestimmte Alkensubstitutionsmuster beschränkt: Die Reaktion verläuft mit guten Umsätzen bei trisubstituierten Alkenen, jedoch nicht bei terminalen Alkenen (von Styrol abgesehen), vermutlich als Folge ihrer geringeren Nucleophilie. Bei disubstituierten Alkenen werden unterschiedliche Resultate erhalten; (*E*)-Stilben ist aufgrund seiner geringen Löslichkeit unreaktiv. Ein Strukturmodell für den Übergangszustand, das die beobachtete Enantioselektivität erklärt, steht noch aus. Die stereoelektronischen Präferenzen bei den Dioxiran^[20] und Oxaziridiniumsystemen^[21] sind heute bekannt. Für die aminkatalysierten Reaktionen ist ein besseres Verständnis und eine bessere Steuerung der Wechselwirkungsmöglichkeiten zwischen Oxone und dem Ammoniumsalz noch von Nöten. Das bisherige Verständnis des Mechanismus dieses aminkatalysierten Prozesses ist ein wichtiger Startpunkt für die Erfüllung dieser akademischen und praktischen Ziele. Die Tatsache, dass viele verschiedene chirale Amine verfügbar sind, lässt auf Fortschritte hoffen. Der postulierte Mechanismus macht es wahrscheinlicher, andere, ammoniumfreie, chirale Wasserstoffbrücken-Donorverbindungen als Aktivoren für Oxone nutzen zu können.

- [1] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748.
- [2] T. Katsuki, V. S. Martin, *Org. React.* **1996**, *48*, 1–300.
- [3] E. N. Jacobsen, M. H. Wu, *Comprehensive Asymmetric Catalysis II* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, pp. 649–677.
- [4] Informationen und technische Details über Oxone: <http://www.dupont.com/oxone/>
- [5] S. E. Denmark, D. C. Forbes, D. S. Hays, J. S. Depue, R. G. Wilde, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1391–1407.
- [6] D. Yang, M. K. Wong, Y. C. Yip, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3887–3889.
- [7] Übersichtsartikel: M. Frohn, Y. Shi, *Synthesis* **2000**, 1979–2000; neuere Beispiele: A. Armstrong, G. Ahmed, B. Dominguez-Fernandez, B. R. Hayter, J. S. Wailes, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8610–8617; T. K. M. Shing, Y. C. Leung, K. W. Yeung, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2159–2168; S. E. Denmark, H. Matsuhashi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3479–3486.
- [8] Z. X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J. R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235.
- [9] H. Q. Tian, X. G. She, H. W. Yu, L. H. Shu, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2435–2446.
- [10] X. Y. Wu, X. G. She, Y. A. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792–8793.
- [11] G. Hanquet, X. Lusinch, P. Milliet, C. R. Acad. Sci., Ser. II **1991**, *313*, 625–628; G. Hanquet, X. Lusinch, P. Milliet, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3941–3944; G. Hanquet, X. Lusinch, P. Milliet, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6061–6064.
- [12] L. Bohe, G. Hanquet, M. Lusinch, X. Lusinch, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7271–7274.
- [13] P. C. B. Page, G. A. Rassias, D. Barros, A. Ardakani, B. Buckley, D. Bethell, T. A. D. Smith, A. M. Z. Slawin, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6926–6931.
- [14] P. C. B. Page, G. A. Rassias, D. Barros, A. Ardakani, D. Bethell, E. Merifield, *Synlett* **2002**, 580–582; V. K. Aggarwal, M. F. Wang, *Chem. Commun.* **1996**, 191–192.
- [15] A. Armstrong, G. Ahmed, I. Garnett, K. Goacolou, *Synlett* **1997**, 1075–1076; A. Armstrong, G. Ahmed, I. Garnett, K. Goacolou, J. S. Wailes, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2341–2352.
- [16] M. K. Wong, L. M. Ho, Y. S. Zheng, C. Y. Ho, D. Yang, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2587–2590.
- [17] M. F. A. Adamo, V. K. Aggarwal, M. A. Sage, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8317–8318.
- [18] M. F. A. Adamo, V. K. Aggarwal, M. A. Sage, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11223–11223.
- [19] V. K. Aggarwal, C. Lopin, F. Sandrinelli, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7596–7601.
- [20] K. N. Houk, J. Liu, N. C. DeMello, K. R. Condroski, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10147–10152.
- [21] I. Washington, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2948–2949; A. Armstrong, A. G. Draffan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2861–2873.