

Homogene Katalyse

Ruthenium-katalysierte asymmetrische Epoxidierung mit Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel**

Man Kin Tse, Christian Döbler, Santosh Bhor,
Markus Klawonn, Wolfgang Mägerlein, Herbert Hugl
und Matthias Beller*

Die Entwicklung umweltfreundlicher und effizienter Oxidationsreaktionen ist nach wie vor eine bedeutende Aufgabe für die chemische Forschung. Obwohl Oxidationen eine Basistechnologie zur Synthese höher veredelter Produkte sind,^[1] sind sie häufig mit Problemen behaftet, die ihre Anwendbarkeit einschränken. Die meisten heute bekannten Oxidationsmethoden^[2] führen zu erheblichen Mengen an Nebenprodukten und sollten deshalb durch ökologisch vorteilhaftere Verfahren ersetzt werden. Die Kriterien sollten hohe Atomökonomie und Selektivität, breite Anwendbarkeit, Verwendung umweltschonender Reagentien sowie ausreichende Katalysatorstabilität und -produktivität sein.

Die Art des Oxidationsmittels ist von entscheidender Bedeutung bei der Bewertung von Qualität und Anwendbarkeit einer Methode. Molekularer Sauerstoff ist zweifellos das ideale Oxidationsmittel für zahlreiche Oxidationsreaktionen,^[3] jedoch wird in den meisten Fällen nur ein Sauerstoffatom zur Produktbildung genutzt (50 % Atomeffizienz),^[4,5] das zweite ist in einem äquimolar anfallenden Nebenprodukt enthalten. Eines der wenigen Beispiele für die effiziente Nutzung beider Sauerstoffatome bei der Produktbildung ist die von uns entwickelte Methode zur aeroben Dihydroxylierung von Olefinen.^[6,7]

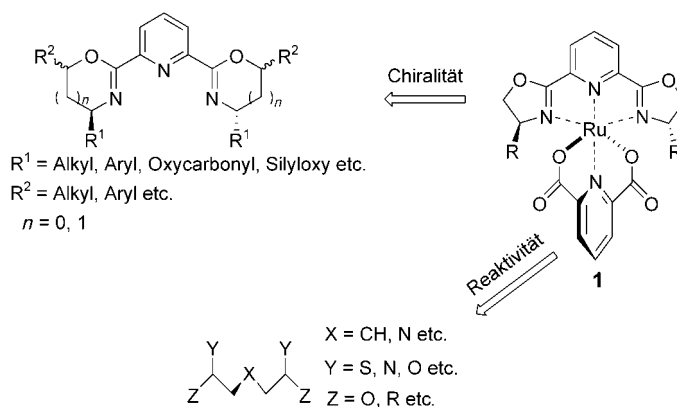
Auch Wasserstoffperoxid ist ein umweltschonendes Oxidationsmittel – theoretisch wird nur Wasser als Nebenprodukt gebildet.^[8] Die Vorteile von Wasserstoffperoxid gegenüber anderen Oxidationsmitteln sind sein günstiger Preis (< 0.60 € kg⁻¹ 100-proz. H₂O₂) und die einfache Verfügbarkeit.^[9] Wegen seiner physikalischen Eigenschaften ist es besonders für Flüssigphasenoxidationen geeignet, z. B. für

die Herstellung von Fein- und Agrochemikalien, Pharmaprodukten und Materialien zum Einsatz in der Mikroelektronik. Die Entwicklung neuer katalytischer Systeme mit H₂O₂ als Reagens ist ein wichtiges Ziel in der Oxidationschemie.^[10,11]

Für die enantioselektive Epoxidierung von Olefinen sind bis heute Übergangsmetallkomplexe von Titan (Sharpless-Epoxidierung)^[12] oder Mangan (Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung)^[13] die erfolgreichsten katalytischen Systeme. Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren organische Katalysatoren auf der Basis chiraler Ketone (Shi- und Yang-Ketone)^[14,15] mit bemerkenswerten Ergebnissen eingesetzt. Jedoch gelang es bisher trotz intensiver Forschungen nicht, eine generelle Methode für die asymmetrische Epoxidierung mit H₂O₂ zu entwickeln.^[16] Wir berichten hier über die Entwicklung einer neuen katalytischen asymmetrischen Oxidationsmethode unter Verwendung von H₂O₂, mit der in einfacher Weise Alkene in hohen Ausbeuten und mit Enantioselektivitäten von bis zu 84 % *ee* epoxidiert werden können. Des Weiteren stellen wir erstmals eine neue Klasse chiraler dreizähliger Liganden (Pyboxazine) vor.

Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen sollten Rutheniumkomplexe^[17] mit einer Kombination zweier meridional koordinierender Liganden sein, mit denen die katalytische Aktivität und die asymmetrische Induktion des Katalysators separat über einen großen Bereich abgestimmt werden können. Wir wählten den [Ruthenium(R₂Pybox)(Pyridindicarboxylat)]-Komplex **1** (Pybox = 2,6-Di-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-ylpyridin; R = Phenyl), der, wie von Nishiyama et al. berichtet, die Epoxidierung von *trans*-Stilben mittels PhI(OAc)₂ katalysiert.^[18] Es ist zwar bekannt, dass Übergangsmetallkomplexe die Zersetzung von H₂O₂ beschleunigen,^[19] dennoch glaubten wir nach ersten Tests mit RuCl₃/Pyridin-2,6-dicarbonsäure^[20], dass **1** zu einem allgemein anwendbaren Katalysator für Epoxidierungen mit H₂O₂ entwickelt werden könnte (siehe Schema 1).

Die enantioselektive Induktion sollte durch einfach zugängliche Pybox-artige Liganden oder neue Pyboxazin-artige Liganden (Pyboxazin = 2,2'-Pyridin-2,6-diylbis(5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazin)) gesteuert werden können. Ausgangsstoffe für diese Liganden sind käufliche α - oder β -Aminosäuren.^[21] Reaktivität und Selektivität könnten durch Variation der Donoratome (S, C, N oder O) am Pyridindicarboxylat-Liganden beeinflusst werden.



Schema 1. Strategie für das Katalysatordesign.

[*] Dr. M. K. Tse, Dr. C. Döbler, Dipl.-Chem. S. Bhor,
Dipl.-Chem. M. Klawonn, Prof. Dr. M. Beller
Leibniz-Institut für Organische Katalyse (IfOK)
Universität Rostock e.V.
Buchbinderstraße 5–6, 18055 Rostock (Deutschland)
Fax: (+49) 381-466-9324
E-mail: matthias.beller@ifok.uni-rostock.de
Dr. W. Mägerlein, Dr. H. Hugl
Bayer AG
51368 Leverkusen (Deutschland)

[**] Die vorliegende Arbeit wurde finanziell unterstützt vom Land Mecklenburg-Vorpommern, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft. M.K.T. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium.

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

Zunächst untersuchten wir die Epoxidierung von Styrol mittels Wasserstoffperoxid. Diese Modellreaktion gehört hinsichtlich der Chemo- und Enantioselektivität zu den schwierig zu lösenden asymmetrischen Epoxidierungen. Wir setzten dazu unser vor kurzem entwickeltes In-situ-Katalysatorsystem^[17d,e] ein und studierten den Einfluss unterschiedlicher Liganden und Reaktionsbedingungen. Ausgewählte Ergebnisse zeigt Tabelle 1. Die Reaktionen wurden bei Raum-

definiertem Ruthenium-Katalysator. (Tabelle 1, Nr. 3). Modifizierungen am Pydic-Ligandenteil führten zu einer erheblichen Verringerung der Reaktivität (Tabelle 1, Nr. 2–6). Interessanterweise führt die Verwendung von nur einem der beiden Liganden zu keinem wirksamen katalytischen System. (Tabelle 1, Nr. 7–8). Die Kombination der beiden meridionalen Pybox- und Pydic-Liganden spielt also anscheinend eine grundlegende Rolle für Reaktivität und Enantioselektivität des Systems. Auf diese Weise ergeben sich günstige Möglichkeiten zur Beeinflussung der Epoxidierung von Olefinen mit 30-proz. H₂O₂.

Als nächstes wurden verschiedene Rutheniumkomplexe bei der Epoxidierung von Styrol untersucht. Alle Komplexe wurden direkt aus den entsprechenden Pybox-Liganden, Na₂Pydic und [Ru(*p*-cymol)Cl₂]₂ synthetisiert.^[18] Außer den bekannten Komplexen [Ru{(S,S)-Ph₂pybox}(pydic)], **1a**, und [Ru{(S,S)-iPr₂pybox}(pydic)], **1e**, wurden die Komplexe [Ru{H₂-(S,S)-Ph₂pybox}(pydic)], **1b**, [Ru{(S,S)-Indanyl₂pybox}(pydic)], **1c**, und [Ru{(R,R)-Ph₂-(R,R)-Ph₂pybox}(pydic)], **1d**, basierend auf bekannten Pyboxliganden neu synthetisiert.^[21]

Alle [Ru(pybox)(pydic)]-Komplexe katalysieren die Epoxidierung von Styrol mit 30-proz. H₂O₂ in guten Ausbeuten (Tabelle 2, Nr. 1–5). Die Reaktionen wurden mit 5 Mol-% Katalysator durchgeführt; ähnliche Ausbeuten lassen sich jedoch auch bei einer Katalysatorkonzentration von ca. 0.5 Mol-% erreichen (Tabelle 3, Nr. 12), das katalytische System wies eine Selektivität von 67 % mit Bezug auf H₂O₂ auf. Der Einfluss von Substituenten auf die Enantioselektivität ist in der 4-Position des 4,5-Dihydrooxazolrings von Pybox höher als in der 5-Position, da die 4-Position näher am Metallzentrum liegt. (Tabelle 2, Nr. 1 und 2). Ferner scheint eine größere Flexibilität des Arylsubstituenten wesentlich für die Enantioselektivität zu sein (Tabelle 2, Nr. 1 und 3).

Der sterisch anspruchsvollere Isopropylrest führte zu einem deutlich weniger aktiven System mit verringerter Enantioselektivität (Tabelle 2, Nr. 5 und 1). Die Epoxidierung von 1-Methylcyclohexen unter Standardbedingungen mit 5 Mol-% **1a** ergab 86 % Ausbeute bei 100 % Umsatz mit jedoch weniger als 5 % *ee*. Dies lässt auf eine π - π -Wechselwirkung zwischen Substrat und Ligand schließen, die für die Enantioselektivität wesentlich zu sein scheint.^[22]

Erstmals setzten wir mit Pybox strukturverwandte Pyboxazin-Liganden bei Oxidationsreaktionen ein. Diese lassen sich in vergleichsweise einfacher Weise aus β -Aminosäure-Derivaten synthetisieren: Dazu wurden die entsprechenden Aminosäuren mit LiAlH₄ direkt oder ihre Methylester mit NaBH₄ in Gegenwart von Säure zu den β -Aminoalkoholen reduziert^[21b] und diese dann mit Pyridin-2,6-dicarboximidat in wasserfreiem Dichlormethan zu den jeweiligen Pyboxazin-Liganden cyclisiert. Die Komplexbildung kann mit dem rohen Liganden erfolgen.^[21c,e] Der Komplex [Ru{(S,S)-Ph₂pyboxazin}(pydic)], **2a**, wurde nach dieser Methode erhalten. Die

Tabelle 1: Einfluss unterschiedlicher Liganden auf die Ruthenium-katalysierte asymmetrische Epoxidierung von Styrol.^[a]

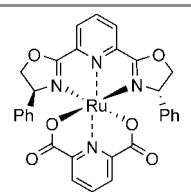
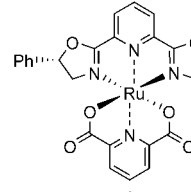
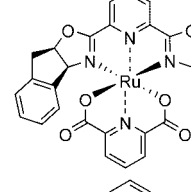
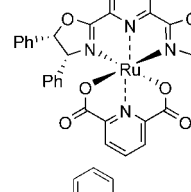
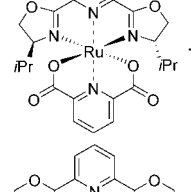
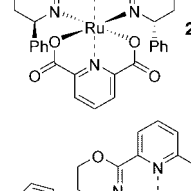
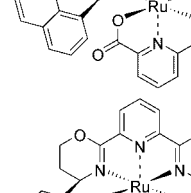
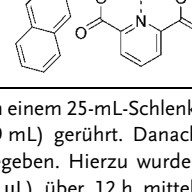
$\text{Ph-CH=CH}_2 + 30\text{-proz. H}_2\text{O}_2 \xrightarrow[\text{L}^1, \text{L}^2]{[\text{Ru}(\text{p-cymol})\text{Cl}_2]_2} \text{Ph-CH(O)}_2\text{CH}_2$						
Nr.	L ²	t [h]	Umsatz [%] ^[b]	Ausb. [%] ^[b]	Sel. [%] ^[c]	ee [%] ^[d]
1 ^[h]	–	12	20	0	0	–
2		12	80	49	61	+24 ^[e]
3 ^[f]		12	> 99	70	70	+31
4		12	20	8	40	n.b. ^[g]
5		12	20	10	50	n.b. ^[g]
6		12	40	22	55	+9
7	–	12	31	14	45	+13
8 ^[h]		12	22	6	27	–

[a] In einem 25-mL-Schlenkgefäß wurden [Ru(*p*-cymol)Cl₂]₂ (0.0125 mmol) und L¹ (0.025 mmol) bei RT in 2-Methylbutan-2-ol (2 mL) 10 min unter Ar gerührt. Eine Lösung von L² (0.025 mmol) und Et₃N (1.2 Äquiv. pro Säuregruppe) in 2-Methylbutan-2-ol (2 mL) wurde über eine Kanüle zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 65 °C gehalten. Nach Abkühlen auf RT wurde die Mischung mit 2-Methylbutan-2-ol (5 mL) verdünnt, Styrol (0.5 mmol) und Dodecan (interner GC-Standard, 100 μ L) wurden hinzugefügt. Dann wurde eine Lösung von 30-proz. H₂O₂ (170 μ L, 1.5 mmol) in 2-Methylbutan-2-ol (830 μ L) über 12 h mittels einer Spritzenpumpe kontinuierlich zugegeben. [b] Bestimmt durch Vergleich mit einer authentischen Probe im GC-FID. [c] Chemo Selektivität der Epoxidbildung. [d] Bestimmt mittels HPLC. [e] (R)-(+)-Styroloxid war das überwiegende Enantiomer. [f] Definierter Komplex **1a** wurde verwendet. [g] Nicht bestimmt. [h] Ohne L¹ durchgeführt.

temperatur mit 2.5 Mol-% [Ru(*p*-cymol)Cl₂]₂ und 5 Mol-% des jeweiligen Liganden durchgeführt. Für alle Experimente wurden drei Äquivalente 30-proz. H₂O₂ (Perhydrol) mittels einer Spritzenpumpe im Verlauf von 12 Stunden zugegeben. Die Reaktion mit [Ru(*p*-cymol)Cl₂]₂ ohne weiteren Ligandenzusatz (Tabelle 1, Nr. 1) ergab kein Epoxid – Styrol und H₂O₂ wurden hier unspezifisch zersetzt.

Die Kombination von (S,S)-Ph₂Pybox und H₂Pydic (Pydic = Pyridindicarboxylat) führte zu einem bemerkenswerten Zuwachs an Aktivität und Chemo Selektivität (61 %) bei moderater Enantioselektivität (Tabelle 1, Nr. 2). Die Verwendung des definierten Komplexes **1a** ergab eine bessere Ausbeute (70 %) und eine höhere Enantioselektivität (31 % *ee*), vermutlich wegen einer höheren Konzentration an

Tabelle 2: [Ru(pybox)(pydic)]- und [Ru(pyboxazin)(pydic)]-katalysierte Epoxidierung von Styrol.^[a]

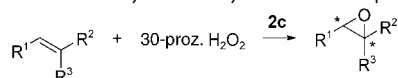
$\text{Ph-CH=CH}_2 + 30\text{-proz. H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{[\text{Ru}(\text{pybox})(\text{pydic})]} \text{Ph-CH(O)-CH}_2\text{O}$						
Nr.	Katalysator	t [h]	Umsatz [%] ^[b]	Ausb. [%] ^[b]	Sel. [%] ^[c]	ee [%] ^[d]
1		12	> 99	70	70	+31 ^[e]
2		12	100	66	66	-3 ^[f]
3		20	91	59	65	+18
4		12	100	78	78	-18 ^[f]
5		20	72	45	63	+19
6		12	81	56	69	+48
7		12	100	65	65	+38
8		12	82	59	72	+48

[a] In einem 25-mL-Schlenkgefäß wurde der Katalysator (0.025 mmol) 10 min bei RT in 2-Methylbutan-2-ol (9 mL) gerührt. Danach wurden Styrol (0.5 mmol) und Dodecan (interner GC-Standard, 100 µL) zugegeben. Hierzu wurde eine Lösung von 30-proz. H₂O₂ (170 µL, 1.5 mmol) in 2-Methylbutan-2-ol (830 µL) über 12 h mittels einer Spritzenpumpe kontinuierlich zugegeben [b] Durch Vergleich mit authentischer Probe mittels GC-FID bestimmt. [c] Chemoselektivität der Epoxidbildung. [d] Bestimmt mittels HPLC. [e] (R)-(+)-Styroloxid war das vorherrschende Enantiomer. [f] (S)-(-)-Styroloxid war das vorherrschende Enantiomer.

Ringerweiterung vom Fünfring zum Sechsring führte zu einer Steigerung des *ee*-Wertes auf 48 % (Tabelle 2, Nr. 6).

Aus den Experimenten ergeben sich folgende Schlussfolgerungen: 1) Die Kombination von Pybox- und Pydic-Ligand am Ruthenium-Zentrum gewährleistet Reaktivität und Enantioselectivität. 2) Ein Arylsubstituent in 4-Position am Dihydrooxazolring führt zu guten Enantioselectivitäten bei aromatischen Olefinen. 3) Sterisch anspruchsvolle Arylsubstituenten führen generell zu einer Erhöhung der enantioselectiven Induktion. 4) Der neu entwickelte Sechsring-Pyboxazin-Ligand scheint dem Fünfring-Pybox-Liganden hinsichtlich der Enantioselectivität überlegen zu sein. Aufgrund dieser Schlussfolgerungen wurden die beiden Komplexe [Ru((R,R)-1-Naphthyl₂-pyboxazin)(pydic)], **2b**, sowie [Ru((R,R)-2-Naphthyl₂-pyboxazin)(pydic)], **2c**, (Tabelle 2, Nr. 7 und 8) synthetisiert. Bei den Versuchen zur Epoxidierung zeigte **2b** eine geringere Enantioselectivität, während **2c** bereits unter nicht optimierten Bedingungen den gleichen *ee*-Wert liefert wie **2a**. Nach weiterer Optimierung stellte sich heraus, dass **2c** der selektivste Katalysator ist.

Abschließend wurden aromatische Olefine in Gegenwart von **2c** epoxidiert. Unter milden Bedingungen konnten gute bis exzellente Ausbeuten und Enantioselectivitäten erzielt werden (Tabelle 3). Im Falle von Styrol konnte durch Zugabe von 20 Mol-% Essigsäure als Additiv die Ausbeute auf 85 % und der *ee*-Wert auf 59 % gesteigert werden (Tabelle 3, Nr. 1 und 2). Dies ist nach unserer Kenntnis der höchste *ee*-Wert für eine asymmetrische Epoxidierung von Styrol mit H₂O₂. Mechanistischen Untersuchungen zufolge beschleunigt Essigsäure die Reaktion möglicherweise durch Stabilisierung der aktiven Spezies gegen eine unproduktive Zersetzung. Da der Wassergehalt bei der dosierten Zugabe von H₂O₂ ansteigt, ist die Enantio-

Tabelle 3: Anwendung von **2c** bei der katalytischen asymmetrischen Epoxidierung.^[a]


Nr.	Substrat	R ¹	R ²	R ³	t [h]	Umsatz [%] ^[b]	Ausb. [%] ^[b]	Sel. [%]	ee [%] ^[c]
1	Ph	H	H	H	12	82	59	72	+48 ^[d]
2	Ph	H	H	H	12	100	85	85	+59 ^[e]
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	H	H	12	100	76	76	54 ^[e]
4	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	H	H	H	12	100	82	82	60 ^[e]
5	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	H	H	H	12	65	57	88	55 ^[e]
6	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	H	H	H	12	100	80	80	58 ^[e]
7	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	H	H	H	12	100	>99	>99	64 ^[e]
8	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	H	H	H	12	86	78	91	58 ^[e]
9	Ph	Ph	H	H	12	100	100	100	-54 ^[f]
10	Ph	CH ₃	H	H	12	100	95	95	+72 ^[g]
11 ^[h]	Ph	CH ₃	H	H	12	93	90	97	+70 ^[g]
12 ^[i]	Ph	CH ₃	H	H	12	100	67 ^[j]	67	+74 ^[g]
13	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	H	12	100	>99	>99	53
14	Ph	1,1-Cyclohexyl	H	H	12	100	>99	>99	79
15	Ph	CH ₃	CH ₃	H	12	100	93	93	80
16	Ph	CH ₃	CH ₃	H	26	94	91	97	84 ^{[e][k]}
17	Ph	CH ₂ OAc	H	H	12	84	83	99	48 ^[e]
18	Ph	CH ₂ Cl	H	H	12	79	68	86	28 ^[e]

[a] In einem 25-mL-Schlenkgefäß wurde **2c** (0.025 mmol) 10 min bei RT in 2-Methylbutan-2-ol (9 mL) gerührt. Danach wurden Olefin (0.5 mmol) und Dodecan (interner GC-Standard, 100 µL) zugegeben. Dann wurde eine Lösung von 30-proz. H₂O₂ (170 µL, 1.5 mmol) in 2-Methylbutan-2-ol (830 µL) über 12 h mittels einer Spritzenpumpe kontinuierlich zugegeben. [b] Durch Vergleich mit authentischer Probe mittels GC-FID bestimmt. [c] Bestimmt mittels HPLC, absolute Konfigurationen wurden nicht bestimmt, außer wenn anders angegeben. [d] (R)-(-)-Styroloxid war das vorherrschende Enantiomer. [e] Mit 20 Mol-% HOAc. [f] (S,S)-(-)-Stilbenoxid war das vorherrschende Enantiomer. [g] (R,R)-(+)-1-Phenyl-1-propenoxid war das vorherrschende Enantiomer. [h] In einem 25-mL-Schlenkgefäß wurde **2a** (0.025 mmol) 10 min bei Raumtemperatur in 2-Methylbutan-2-ol (9 mL) gerührt. Danach wurden *trans*-1-Phenyl-1-propen (0.5 mmol), Essigsäure (5.7 µL, 0.1 mmol) und Dodecan (interner GC-Standard, 100 µL) hinzugefügt. Bei 0°C wurde eine Lösung von 50-proz. H₂O₂ (102 µL, 1.5 mmol) in 2-Methylbutan-2-ol (898 µL) über 12 h mittels einer Spritzenpumpe kontinuierlich zugegeben. [i] In einem 25-mL-Schlenkgefäß wurde **2a** (0.025 mmol) 10 min bei Raumtemperatur in 2-Methylbutan-2-ol (9 mL) gerührt. Danach wurden *trans*-1-Phenyl-1-propen (0.6 mmol), Essigsäure (5.7 µL, 0.1 mmol) und Dodecan (interner GC-Standard, 100 µL) hinzugefügt. Zur Reaktionsmischung wurde eine Lösung von 50-proz. H₂O₂ (34 µL, 0.5 mmol) in 2-Methylbutan-2-ol (966 µL) über 12 h mittels einer Spritzenpumpe kontinuierlich zugegeben. [j] Ausbeute bezogen auf H₂O₂. [k] 0°C, eine Lösung von 50-proz. H₂O₂ (51 µL, 0.75 mmol) in 2-Methylbutan-2-ol (949 µL) wurde über 12 h mittels einer Spritzenpumpe kontinuierlich zugegeben.

selektivität umso höher, je schneller die Reaktion abläuft. Wir konnten in früheren Untersuchungen zeigen, dass eine zu große Menge Wasser bei der Epoxidierung von *trans*-Stilben mit PhI(OAc)₂ und **1a** zu einer Verringerung des *ee*-Wertes führt.^[17d] Dieser Additiv-Effekt ist bei weniger reaktiven Substraten am stärksten ausgeprägt und verringert sich beim Einsatz elektronenreicher Olefine. Der höchste *ee*-Wert (84%) wurde mit 2-Methyl-1-phenyl-1-propen bei 0°C unter Einsatz von 20 Mol-% Essigsäure und 1.5 Äquivalenten 50-proz. H₂O₂ erhalten (Tabelle 3, Nr. 16). Das neue katalytische System wurde erfolgreich zur Umsetzung mono-, di- und trisubstituierter Olefine eingesetzt (Tabelle 3). Die besten Resultate wurden mit *trans*-disubstituierten und trisubstituierten Olefinen erreicht. Außer unterschiedlich substituierten aromatischen Olefinen konnten auch Allylacetate und sogar Allylchloride in hohen Ausbeuten epoxidiert werden (Tabelle 3, Nr. 17 und 18). Damit ergänzt dieses

neue Verfahren die bekannten Mangan-katalysierten asymmetrischen Epoxidierungen.

Erste mechanistische Untersuchungen lassen vermuten, dass der aktive Katalysator ein Ruthenium-Dioxo-Komplex ist. Bei stöchiometrischen Umsetzungen von **1a** mit PhI(OAc)₂, *t*BuOOH und H₂O₂ zeigten UV/Vis-Spektren, dass die gleichen aktiven Spezies gebildet wurden. Untersuchungen der Reaktionsgemische mittels EI-Massenspektrometrie zeigten mit den Komplexen [Ru{(S,S)-Ph₂pybox}-(pydic)(O)]₂, **3a**, und [Ru{(S,S)-Ph₂pybox}-(pydic)(O)]₂, **3b**, korrelierende Molekülionenpeaks unabhängig davon, ob Essigsäure vorhanden war. Während **3b** instabil ist, kann **3a** durch Reaktion von **1a** mit zwei Äquivalenten 30-proz. H₂O₂ in 2-Methylbutan-2-ol erhalten werden. Interessanterweise wurde kein Sauerstofftransfer von **3a** auf *trans*-1-Phenyl-1-propen beobachtet, auch nicht beim Einsatz stöchiometrischer Mengen. Daher nehmen wir **3b** als eigentlichen aktiven Katalysator in Lösung an. Weitere Ligandenmodifikationen sind derzeit in Arbeit, ebenso werden die mechanistischen Untersuchungen fortgeführt.

Es wurde eine allgemeine Methode zur Ruthenium-katalysierten asymmetrischen Epoxidierung von Olefinen mit H₂O₂ entwickelt. Zum ersten Mal konnten hohe Ausbeuten und Chemoaktivitäten bei der Verwendung von H₂O₂ als Oxidationsmittel erhalten werden. Bis zu 84% *ee* (in der Regel 50–80% *ee*) wurden für aromatische Olefine erreicht. Wichtig für den Erfolg war die Verwendung einer neuartigen Ligandenklasse (Pyboxazine). Es ist zu erwarten, dass diese Liganden zur einer sinnvollen Ergänzung der bekannten

Pybox-Liganden werden.^[23] Durch die Nutzung zweier unterschiedlicher Liganden kann die Struktur des Katalysators effektiver variiert werden, wodurch seine Eigenschaften gezielt angepasst werden können. Dies ist ein bedeutender Vorteil gegenüber den meisten in der asymmetrischen Oxidationskatalyse verwendeten Katalysatoren und Liganden.

Details zur Synthese der Pyboxazin-Liganden und ihrer Rutheniumkomplexe sowie zur Olefinepoxidierung sind in den Hintergrundinformationen zu finden.

Eingegangen am 30. April 2004

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Epoxidierungen · Ruthenium · Wasserstoffperoxid

- [1] K. Weissmehl, J.-J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, 4. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [2] Zum Beispiel können Epoxide synthetisiert werden durch Cyclisierung von Halohydrinen oder 1,2-Glycolen, Epoxidierung von Olefinen durch Persäuren, Reaktion von Carbonylverbindungen mit *gem*-Dihalogenverbindungen und Li oder *n*BuLi, Kondensation von Aldehyden mit α -Halogenestern, -ketonen oder -amiden, Addition von Schwefelyliden oder Diazomethan an Aldehyde oder Ketone und durch bimolekulare Reduktion von Aldehyden oder Ketonen. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. Aufl., Wiley, New Delhi, **1992**.
- [3] R. A. Sheldon, J. K. Kochi, *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, New York, **1981**.
- [4] Aktuelle Beispiele: a) I. E. Markó, P. R. Giles, M. Tsukazaki, S. M. Brown, C. J. Urch, *Science* **1996**, 274, 2044–2046; b) G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Science* **2000**, 287, 1636–1639; c) B. Betzemeier, M. Cavazzini, S. Quici, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4343–4346; d) Y. Ishii, S. Sakaguchi, T. Iwahama, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 393–427; e) Y. Nishiyama, Y. Nakagawa, N. Mizuno, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3751–3753; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3639–3641; f) Y. Nishiyama, T. Hayashi, Y. Nakagawa, N. Mizuno, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **2003**, 145, 255–258; g) A. M. Khenkin, L. J. W. Shimon, R. Neumann, *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 3331–3339; h) T. Nishimura, S. Uemura, *Synlett* **2004**, 201–216; i) R. Irie, T. Katsuki, *Chem. Rev.* **2004**, 4, 96–109.
- [5] a) L. I. Simándi, *Catalytic Activation of Dioxigen by Metal Complexes*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1992**; b) *The Activation of Dioxigen and Homogeneous Catalytic Oxidation* (Hrsg.: D. H. R. Barton, A. E. Bartell, D. T. Sawyer), Plenum, New York, **1993**; c) *Advances in Catalytic Activation of Dioxigen by Metal Complexes* (Hrsg.: L. I. Simándi), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2003**.
- [6] a) C. Döbler, G. Mehlretter, M. Beller, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3211–3212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3026–3028; b) C. Döbler, G. Mehlretter, U. Sundermeier, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10289–10297; c) G. M. Mehlretter, C. Döbler, U. Sundermeier, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8083–8087; d) C. Döbler, G. M. Mehlretter, U. Sundermeier, M. Beller, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 621, 70–76; e) U. Sundermeier, C. Döbler, G. M. Mehlretter, W. Baumann, M. Beller, *Chirality* **2003**, 15, 127–134.
- [7] Andere Beispiele zur Verwendung von Sauerstoff oder Luft: a) J. T. Groves, R. Quinn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5790–5792; b) I. R. Paeng, K. Nakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3289–3297; c) *Metalloporphyrins Catalyzed Oxidations* (Hrsg.: F. Montanari, L. Casella), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1994**; d) J. E. Markó, P. R. Giles, M. Tsukazaki, I. Chellé-Regnant, C. J. Urch, S. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12661–12662; e) K. P. Peterson, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3185–3189; f) K. S. Coleman, C. Y. Lorber, J. A. Osborn, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1673–1675; g) J. Christoffers, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7668–7669.
- [8] a) *Catalytic Oxidations with Hydrogen Peroxide as Oxidant* (Hrsg.: G. Strukul), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1992**; b) C. W. Jones, *Applications of Hydrogen Peroxide and Derivatives*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1999**.
- [9] a) *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5. Aufl., Vol. A13 (Hrsg.: B. Elvers, S. Hawkins, M. Ravenscroft, G. Schulz), VCH, New York, **1989**, S. 443; b) *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 4. Aufl., Vol. 13 (Hrsg.: J. I. Kroschwitz, M. Howe-Grant), Wiley, New York, **1995**, S. 961.
- [10] Ausgewählte aktuelle Beispiele zu H₂O₂ als Oxidationsmittel: a) R. Rudolph, K. L. Reddy, J. P. Chiang, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6189–6190; b) L. Shu, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8807–8810; c) M. C. White, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7194–7195; d) Y. Shi, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2002**, 60, 342–349; e) K. A. Srinivas, A. Kumar, S. M. S. Chauhan, *Chem. Commun.* **2002**, 2456–2457; f) M. K. Carter, *J. Mol. Catal. A* **2003**, 200, 191–203; g) D. E. De Vos, B. F. Sels, P. A. Jacobs, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 457–473; h) R. Noyori, M. Aoki, K. Sato, *Chem. Commun.* **2003**, 1977–1986; i) S. Y. Jonsson, H. Adolfsson, J. E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2783–2788; j) G. Maayan, R. H. Fish, R. Neumann, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3547–3550; k) S. Velusamy, T. Punniyamurthy, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8955–8957; l) M. V. Vasylyev, R. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 884–890.
- [11] Übersichten über H₂O₂ als Oxidationsmittel in der Epoxidierung: a) G. Grigoropoulou, J. H. Clark, J. A. Ellings, *Green Chem.* **2003**, 5, 1–7; b) B. S. Lane, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2457–2473; c) Ein Kommentar dazu: M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 107–108; andere asymmetrische Oxidationen mit H₂O₂: d) N. Komatsu, T. Murakami, Y. Nishibayashi, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3697–3702; e) A. Gusso, C. Baccin, F. Pinna, G. Strukul, *Organometallics* **1994**, 13, 3442–3451; f) C. Bolm, F. Bienewald, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2883–2885; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2640–2642; g) M. Costas, A. K. Tipton, K. Chen, D. H. Jo, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6722–6723; h) S.-I. Murahashi, S. Ono, Y. Imada, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2472–2474; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2366–2368; i) S. A. Blum, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 150–155; j) J. Legros, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5645–4657; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5487–5489.
- [12] Aufsätze zu Ti: a) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, Kapitel 4.1; b) T. Katsuki, V. S. Martin, *Org. React.* **1996**, 48, 1–299.
- [13] Aufsätze zu Mn: a) E. N. Jacobsen in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, Kapitel 4.2; b) T. Katsuki, in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, 287–325; c) T. Katsuki, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 131–147.
- [14] Beispiele zur asymmetrischen Epoxidierung mittels chiraler Ketone: a) D. Yang, Y. C. Yip, M. W. Tang, M. K. Wong, J. H. Zheng, K. K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 491–492; b) Z. Tu, Z.-X. Wang, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9806–9807; c) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11224–11235; d) D. Yang, M. K. Wong, Y. C. Yip, X.-C. Wang, M. W. Tang, J. H. Zheng, K. K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5943–5952, zit. Lit.
- [15] Aufsätze zur asymmetrischen Epoxidierung mittels Organokatalyse: a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726–3748; b) W. Adam, C. R. Saha-Möller, P. A. Ganeshpure, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3499–3548, zit. Lit.
- [16] Ausgewählte aktuelle Beispiele für asymmetrische Epoxidierung mit H₂O₂ als Oxidationsmittel: a) R. Sinigalia, R. A. Michelin, F. Pinna, G. Strukul, *Organometallics* **1987**, 6, 728–734; b) T. Schwenkreis, A. Berkessel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4785–4788; c) R. Irie, N. Hosoya, T. Katsuki, *Synlett* **1994**, 255–256; d) P. Pietikäinen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 941–944; e) A. Berkessel, M. Frauenkron, T. Schwenkreis, A. Steinmetz, *J. Mol. Catal. A* **1997**, 117, 339–346; f) C. Bolm, D. Kadereit, M. Valacchi, *Synlett* **1997**, 687–688; g) M. B. Francis, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 987–991; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 937–941; h) R. M. Stoop, A. Mezzetti, *Green Chem.* **1999**, 1, 39–41; i) R. M. Stoop, C. Bauer, P. Setz, M. Wörle, T. Y. H. Wong, A. Mezzetti, *Organometallics* **1999**, 18, 5691–5700; j) R. M. Stoop, S. Bachmann, M. Valentini, A. Mezzetti, *Organometallics* **2000**, 19, 4117–4126; k) C. Bolm, N. Meyer, G. Raabe, T. Weyhermüller, E. Bothe, *Chem. Commun.* **2000**, 2435–2436; l) P. Pietikäinen, *J. Mol. Catal. A* **2001**, 165, 73–79;

- m) L. Shu, Y. Shi, *Tetrahedron* **2001**, 57, 5213–5218; n) R. I. Kureshy, N.-U. H. Khan, S. H. R. Abdi, S. T. Patel, R. V. Jasra, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 433–437.
- [17] Ein exzellenter Aufsatz über Ru-Komplexe in der Epoxidierung: a) G. A. Barf, R. A. Sheldon, *J. Mol. Catal. A* **1995**, 102, 23–39; aktuelle Fortschritte in Ru-basierten Epoxidierungen mit verschiedenen Oxidationsmitteln: b) N. End, A. Pfaltz, *Chem. Commun.* **1999**, 589–590; c) Z. Gross, S. Ini, *Org. Lett.* **1999**, 1, 2077–2080; d) M. K. Tse, S. Bhor, M. Klawonn, C. Döbler, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7479–7483; e) S. Bhor, M. K. Tse, M. Klawonn, C. Döbler, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 263–267; aktuelle Beispiele mit Ru-Salen-Komplexen: f) T. Takeda, R. Irie, Y. Shinoda, T. Katsuki, *Synlett* **1999**, 1157–1159; g) K. Nakata, T. Takeda, J. Mihara, T. Hamada, R. Irie, T. Katsuki, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3776–3782; h) A. Berkessel, P. Kaiser, J. Lex, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4746–4756.
- [18] H. Nishiyama, T. Shimada, H. Itoh, H. Sugiyama, Y. Motoyama, *Chem. Commun.* **1997**, 1863–1864.
- [19] a) P. R. Ortiz de Montellano, *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 289–294; b) M. Yagi, M. Kaneko, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 21–36; c) A. J. Wu, J. E. Penner-Hahn, V. L. Pecoraro, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 903–983.
- [20] M. Klawonn, M. K. Tse, S. Bhor, C. Döbler, M. Beller, *J. Mol. Catal. A* **2004**, 218, 13–19.
- [21] a) H. Nishiyama, *Enantiomer* **1999**, 4, 569–574; b) S. Liu, J. F. K. Müller, M. Neuburger, S. Schaffner, M. Zehnder, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 1256–1267; c) G. Desimoni, G. Faita, M. Guala, C. Pratelli, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1651–1654; d) G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3119–3154; e) ein ähnlicher Ligand wurde vor kurzem synthetisiert und untersucht: C. Mazet, L. H. Gade, *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 210–215.
- [22] a) K. B. Sharpless, S. S. Woodard, M. G. Finn, *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1823–1836; b) E. J. Corey, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6289–6292; c) A. Loupy, A. Zaparucha, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 473–476; d) T. Hamada, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett* **1994**, 479–481; e) L. Cai, Y. Han, H. Mahmoud, B. M. Segal, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 568, 77–86; f) R. Noyori, M. Yamakawa, S. Hashiguchi, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7931–7944; g) J. Koichiro, K. Akira, F. Kentaro, O. Nayumi, F. Yasuhiro, O. Tomohiro, M. Hideki, *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 6163–6165; h) H. Ait-Haddou, O. Hoarau, D. Cramailere, F. Pezet, J.-C. Daran, G. G. A. Balavoine, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 699–707; i) T. C. Wabnitz, J.-Q. Yu, J. B. Spencer, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 484–493.
- [23] Aktuelle Beispiele zur Katalyse mit Pybox-Derivaten: a) A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 339–345; b) H. Nishiyama, Y. Itoh, H. Matsumoto, S.-B. Park, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2223–2224; c) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1–45; d) G. Sekar, A. Datagupta, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2961–2967; e) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325–335; f) C.-X. Zhao, M. O. Duffey, S. J. Taylor, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1829–1831; g) J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1340–1341; h) D. Cuervo, M. P. Gamasa, J. Gimeno, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 425–432 und [21a] sowie [21c].