

Selektive Oxidation aliphatischer C-H-Bindungen in der Synthese von komplexen Molekülen**

Mathias Christmann*

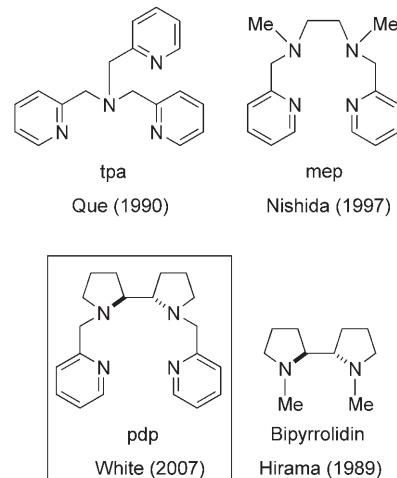
C-H-Aktivierung · Eisen · Naturstoffe · Oxidationen

Direkte Funktionalisierungen von Kohlenwasserstoffen, besonders die gezielte Oxidation einzelner C-H-Bindungen,^[1,2] sind eine anspruchsvolle Aufgabe.^[3] Zwar gelingen derartige Transformationen auch mit stöchiometrischen Mengen von organischen Persäuren,^[4] Dioxiranen^[5] und Oxaziridinen,^[6] allerdings wäre eine katalytische Variante mit günstigen Oxidationsmitteln wie H₂O₂ oder O₂ wünschenswert. Viele Katalysator-Systeme sind dem Eisen-Porphyrin-(Häm)-Zentrum von Cytochrom P450^[7] nachempfunden. Außerhalb der schützenden Enzymumgebung werden Syntheseanwendungen jedoch oft durch oxidativen Abbau des Porphyrin-Gerüsts erschwert. Ein weiteres oft kopiertes Vorbild aus der Natur, die Methanmonoxygenase (MMO),^[8] katalysiert die Oxidation von Methan zu Methanol [Gl. (1)].



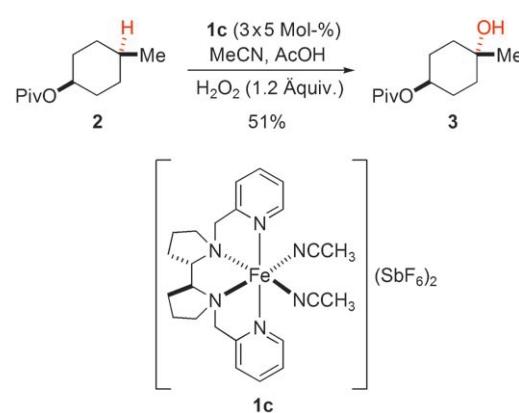
Seit Ende der 1980er Jahre untersucht die Arbeitsgruppe von Que, Jr. Modellverbindungen der MMO.^[9] Mit [Fe^{II}-(tpa)(MeCN)₂](ClO₄)₂ gelang 1997 die Synthese des ersten Nicht-Häm-Eisenkatalysators, der die stereospezifische Hydroxylierung von Alkanen mit H₂O₂ ermöglicht.^[10] Im gleichen Jahr beschrieben Nishida et al.^[11] den mep-Liganden, mit dem sich eine höhere Umsatzgeschwindigkeit erzielen lässt.^[12] In Gegenwart von Essigsäure werden zweikernige μ -oxido- und acetatverbrückte Eisen(III)-Komplexe gebildet. Der von White et al. verwendete pdp-Ligand (siehe unten) ist ein Hybrid aus dem mep-Liganden und dem Bipyrrrolidin-N,N'-dialkyl-Gerüst,^[13] das von Hirama et al.^[14] für Osmium-katalysierte Dihydroxylierungen entwickelt wurde.

2001 untersuchten Jacobsen et al. die Eisen-katalysierte Epoxidierung terminaler Olefine.^[15] Der Austausch des Anions von [Fe^{II}(mep)(MeCN)₂](ClO₄)₂ (**1a**) gegen SbF₆⁻ erhöhte die Katalysatorleistung. Weiterhin erwies sich Essigsäure als essenzielles Additiv^[16] für ein hohes Substrat-Kata-



lysator-Verhältnis. Mit nur 3 Mol-% [Fe^{II}(mep)(MeCN)₂](SbF₆)₂ (**1b**) und H₂O₂ als Oxidationsmittel (1.5 Äquiv.) konnte 1-Decen rasch oxidiert werden (5 min, 4°C, 85% Ausbeute).

Ausgangspunkt für die C-H-Aktivierungsstudien von White und Chen^[17] war die Oxidation des Pivalats **2** zum hydroxylierten **3** (Schema 1). Mit dem Katalysator **1b** (5 Mol-



Schema 1. Oxidation von Pivalat **2**.

%) konnte **3** in einer Ausbeute von 26% bei einem Umsatz von 41% erhalten werden (62% Selektivität). Unter der Annahme, dass eine Versteifung des mep-Liganden durch

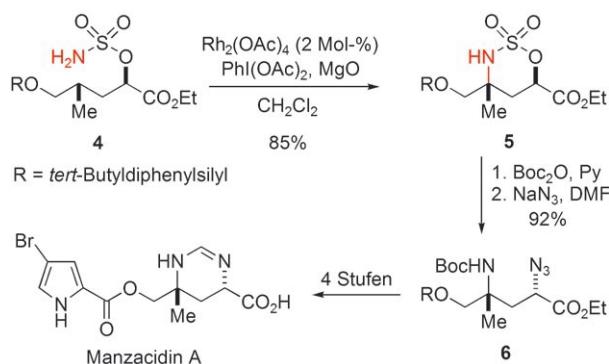
[*] Dr. M. Christmann

RWTH Aachen
Institut für Organische Chemie
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
Fax: (+49) 241-809-2127
E-Mail: christmann@oc.rwth-aachen.de
Homepage:
<http://134.130.101.5/akenders/christmann/Christmann.html>

[**] Der Autor dankt dem Fonds der Chemischen Industrie, der DFG (SPP1179), der Dr. Otto Röhm-Gedächtnisstiftung und Professor D. Enders für die Unterstützung.

Hiramas Bipyrrolidin-Gerüst zu einer höheren Selektivität führt, wurde der Eisen(II)-Komplex $[\text{Fe}(\text{S},\text{S}-\text{pdp})(\text{MeCN})_2](\text{SbF}_6)_2$ (**1c**) synthetisiert und röntgenographisch charakterisiert. Mit **1c** als Präkatalysator erhöhte sich die Ausbeute auf 38% (42% Umsatz, 90% Selektivität) und weiter auf 51% durch sukzessive Zugabe (3×) von jeweils 5 Mol-% **1c**, AcOH (0.5 Äquiv.) und H_2O_2 (1.2 Äquiv.) innerhalb von 30 Minuten. Mechanistisch deutet die Retention der Konfiguration am tertiären Stereozentrum eher auf einen konzentrierten als einen radikalischen Mechanismus hin. White und Chen entwickelten mithilfe des Katalysatorsystems **1c** eine einfache und nützliche Methode für die Eisen-katalysierte Oxidation von C-H-Bindungen. Die Vorhersage der Reaktivität beruht auf sterischen und elektronischen Effekten sowie lenkenden funktionellen Gruppen. Vor einer Diskussion der Selektivitätsregeln sollen zunächst Beispiele für gerichtete C-H-Oxidationen besprochen werden.

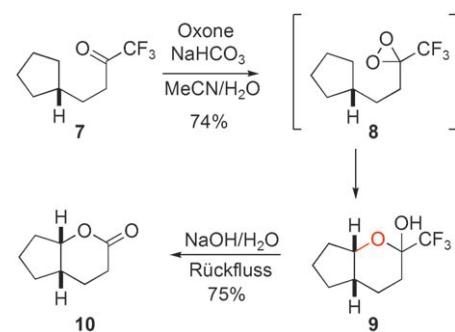
Wenn man strategische C-H-Oxidationen auf komplexe Substrate oder in der Synthese bestimmter Zielmoleküle anwendet, muss man Regeln aufstellen, mit denen sich die Selektivität zuverlässig vorhersagen lässt. Ein leistungsfähiges Kontrollelement sind funktionelle Gruppen (FGs), die sowohl das Reagens lenken als auch Quelle für das übertragene Heteroatom sein können. Bei der Totalsynthese von Callipeltosid^[18] und Tetrodotoxin^[19] wurden Carbamate in intramolekularen C-H-Aminierungen eingesetzt.^[20] Der Schlüsselschritt in der Synthese von Manzacidin^[21] nach Du Bois und Wehn ist eine Rhodium-katalysierte oxidative Insertion eines Sulfamatesters (**4**→**5**) unter Retention der Konfiguration am tertiären Stereozentrum (Schema 2). Die



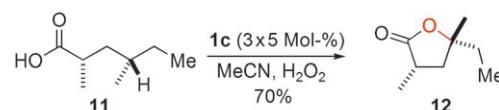
Schema 2. Oxidative C-H-Aminierung. Py=Pyridin, Boc=tert-Butoxycarbonyl.

Einführung der N-Boc-Schutzgruppe und die nucleophile Ringöffnung mit Natriumazid lieferten das Intermediat **6**, das in vier weiteren Stufen zu Manzacidin umgesetzt wurde.

Alternativ können FGs ein Reagens über eine reaktive Zwischenstufe in die zu brechende Bindung „hereinreichen“. Im Beispiel in Schema 3^[22] wird eine Carbonylgruppe in eine hochreaktive Dioxiran-Einheit überführt (**7**→**8**). Deren anschließende C-H-Insertion führt zum Halbacetal **9**, das durch Abspaltung der CF_3 -Gruppe mit Base zum Lacton **10** reagiert. Auch der White-Katalysator eignet sich für FG-gelenkte C-H-Oxidationen (Schema 4). Sukzessive Zugabe von



Schema 3. FG-gelenkte C-H-Oxidation.



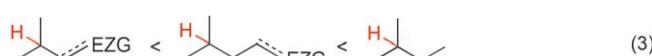
Schema 4. Carboxylat-gelenkte oxidative Lactonisierung.

1c (3×5 Mol-%) zur Carbonsäure **11** liefert das Lacton **12** in 70% Ausbeute.^[23]

Sind keine lenkenden Gruppen vorhanden, geben die folgenden Regeln einen Anhaltspunkt für die Abschätzung der Reaktivität: Die Oxidation von primären C-H-Bindungen ist sehr langsam, und sekundäre C-H-Bindungen sind weniger reaktiv als tertiäre C-H-Bindungen [Gl. (2)]. In Abwesenheit

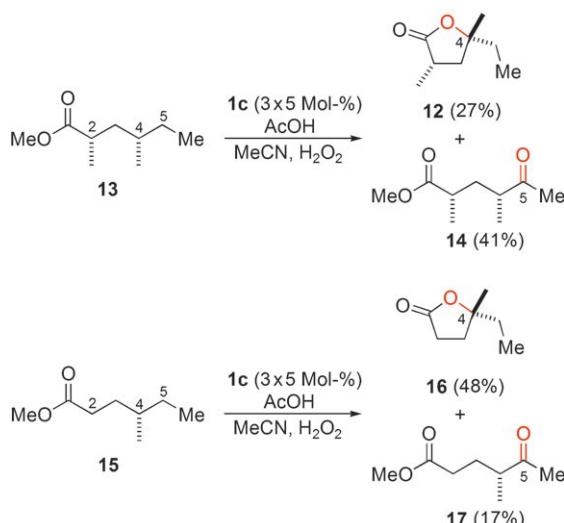


oder bei sterischer Hinderung tertiärer Zentren wird eine Überoxidation an den sekundären Zentren zu den entsprechenden Ketonen beobachtet. Des Weiteren wird die Oxidation tertiärer Zentren in Nachbarschaft elektronenziehender Gruppen (EZGs), wie Oxycarbonyl-, Oxo- und Halogengruppen, verlangsamt [Gl. (3)].



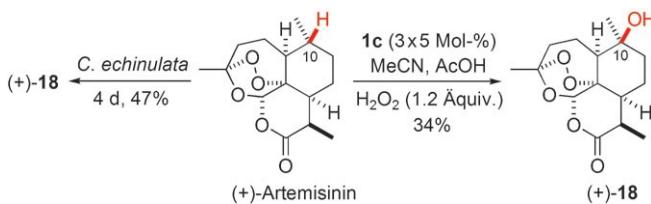
Wenn die lenkende Carboxylat-Gruppe in **11** durch eine Ester-Funktion (**13**) ersetzt wird, beobachtet man die konkurrierende Oxidation an den Positionen C4 und C5, während C2 elektronisch desaktiviert ist (Schema 5). Die Bildung des Hauptprodukts, des Ketoesters **14**, lässt sich mit der sterischen Abschirmung der C4-Position durch die C2-Methylgruppe erklären. Übereinstimmend mit dieser Annahme beschleunigt die Entfernung der C2-Methylgruppe (**15**) die Oxidation an C4 und unterdrückt dadurch die Überoxidation an C5.

Zwar sind bereits die Transformationen in den Schema 4 und 5 beeindruckend, der wahre Wert von C-H-Oxida-



Schema 5. Elektronische und sterische Effekte bei C-H-Oxidationen.

tionen liegt jedoch in der planbaren Einführung empfindlicher funktioneller Gruppen in ein komplexes Molekülgerüst. Als Modellreaktion einer potenziellen C-H-Oxidation in den letzten Stufen einer Totalsynthese wurde der komplexe Naturstoff Artemisinin unter den oben beschriebenen Oxidationsbedingungen ($3 \times 5 \text{ Mol-}\% \mathbf{1c}$) umgesetzt. Von fünf vorhandenen tertiären C-H-Bindungen sollte nur diejenige an der C10-Position oxidierbar sein; die anderen Positionen sind entweder elektronisch desaktiviert oder für den Katalysator unzugänglich.^[24] Die Oxidation von Artemisinin unter Standardbedingungen lieferte (+)-10 β -Hydroxyartemisinin (**18**) in 34 % Ausbeute (Schema 6). Zweifaches Recycling von



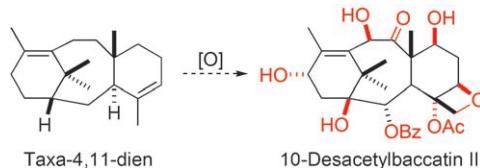
Schema 6. Funktionalisierung von (+)-Artemisinin.

nicht umgesetztem Startmaterial steigerte die Ausbeute auf 54 % bezogen auf eingesetztes Artemisinin. Eine enzymatische Umsetzung^[25] von Artemisinin mit *C. echinulata* (4 d, 47 % Ausbeute) lieferte ein ähnliches Resultat.

Die P450-artige Reaktivität von **1c** könnte sich zukünftig als äußerst nützlich für die Synthese von Natur- und Wirkstoffmetaboliten erweisen. Auch ist bemerkenswert, dass das Endoperoxid unter den Reaktionsbedingungen nicht gespalten wird. Die späte Einführung säureempfindlicher tertiärer Hydroxygruppen könnte einen strategischen Vorteil gegenüber herkömmlichen Schutzgruppen-Strategien^[26] darstellen. Es muss jedoch gezeigt werden, dass der Katalysator **1c** und künftige Weiterentwicklungen Doppelbindungen und sekundäre Hydroxygruppen als häufige Strukturmerkmale tolerie-

ren. Da **1c** ein naher Verwandter des Epoxidierungskatalysators **1b** ist, eröffnet sich die Möglichkeit sequenzieller oxidativer Umsetzungen. Weiterhin ist **1c** ein chiraler Katalysator, was die stereochemische Differenzierung ähnlich reaktiver, aber konfigurativ unterschiedlicher C-H-Bindungen ermöglichen sollte.

Die effiziente Synthese von hoch oxidierten und komplexen Molekülgerüsten, z. B. von 10-Desacetylbaconin III, einer Vorstufe des Krebswirkstoffs Paclitaxel (Taxol), ist eine äußerst anspruchsvolle Aufgabe.^[27] Möglicherweise könnten C-H-Oxidationen einen signifikanten Beitrag zur Lösung dieses Problems leisten (Schema 7). Whites systematische



Schema 7. Möglicher Ansatz zur Synthese von 10-Desacetylbaconin III. Bz = Benzoyl.

Untersuchungen bilden den Ausgangspunkt für die Anwendung von C-H-Oxidationen in der Naturstoffsynthese. Das Produktspektrum ist auch in Abwesenheit lenkender funktioneller Gruppen gut vorhersagbar. Die Verwendung eines nicht-toxischen Metallkatalysators in Kombination mit H_2O_2 als Oxidationsmittel macht den Gesamtprozess relativ umweltschonend. Es bleibt zu hoffen, dass Anorganiker und Organiker auf dem Gebiet der biomimetischen Oxidationskatalyse auch weiterhin so erfolgreich zusammenarbeiten.

- [1] *Handbook of C-H Transformations* (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, Deutschland, **2005**.
- [2] A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439.
- [3] S. Tanase, E. Bouwman, *Adv. Inorg. Chem.* **2006**, *58*, 29.
- [4] H.-J. Schneider, W. Müller, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4609.
- [5] R. Mello, M. Fiorentino, C. Fusco, R. Curci, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6749.
- [6] D. D. DesMartea, A. Donadelli, V. Montanari, V. A. Petrov, G. Resnati, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4897.
- [7] B. Meunier, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1411.
- [8] a) B. J. Wallar, J. D. Lipscomb, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2625; b) M. Merkx, D. A. Kopp, M. H. Sazinsky, J. L. Blazyk, J. Müller, S. J. Lippard, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2860; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2782.
- [9] R. E. Norman, S. Yan, L. Que, Jr., G. Backes, J. Ling, J. Sanders-Loehr, J. H. Zhang, C. J. O'Connor, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1554.
- [10] C. Kim, K. Chen, J. Kim, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5964.
- [11] T. Okuno, S. Ito, S. Ohba, Y. Nishida, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 3547.
- [12] K. Chen, L. Que, Jr., *Chem. Commun.* **1999**, 1375.
- [13] Enantiomerenreines 2,2'-Bipyrrolidin kann durch Photodimerisierung von Pyrrolidin (Crabtree) und anschließende Racematspaltung mit Weinsäure erhalten werden: a) R. R. Ferguson, C. G. Booramra, S. H. Brown, R. H. Crabtree, *Heterocycles* **1989**, *28*, 121; b) T. Oishi, M. Hirama, L. R. Sita, S. Masamune, *Syn-*

- thesis **1991**, 789; c) S. E. Denmark, J. Fu, M. J. Lawler, *Org. Synth.* **2006**, 83, 121.
- [14] a) M. Hirama, T. Oishi, S. Ito, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 665.
- [15] M. C. White, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7194.
- [16] Eine ausführliche Diskussion des Einflusses von Essigsäure: R. Mas-Ballesté, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15964.
- [17] M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, 318, 783.
- [18] B. M. Trost, J. L. Gunzner, O. Dirat, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10396.
- [19] A. Hinman, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11510.
- [20] C. G. Espino, J. Du Bois, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 618; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 598.
- [21] P. M. Wehn, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12950.
- [22] M.-K. Wong, N.-W. Chung, L. He, X.-C. Wang, Z. Yan, Y.-C. Tang, D. Yang, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6321.
- [23] In Gegenwart einer Carbonsäure als lenkender Gruppe wurde auf die Zugabe von Essigsäure verzichtet.
- [24] In weniger offensichtlichen Situationen wurden DFT-Rechnungen oder Röntgenkristallstrukturen zur Abschätzung der Reaktivität herangezogen.
- [25] J. Zhan, H. Guo, J. Dai, Y. Zhang, D. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4519.
- [26] Eine hilfreiche Diskussion: P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, 446, 404.
- [27] A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett* **2007**, 1477.