

Asymmetrische Epoxidierung von Olefinen mit Wasserstoffperoxid – Katalyse durch ein Aspartat enthaltendes Tripeptid

Albrecht Berkessel*

Epoxidierungen · Organokatalyse · Peptide ·
Wasserstoffbrücken · Wasserstoffperoxid

Die Entwicklung von Methoden für die Synthese von enantiomerenreinen Epoxiden bleibt eines der spannendsten Forschungsfelder innerhalb der asymmetrischen Katalyse.^[1] Die derzeitigen Verfahren für die katalytische asymmetrische Epoxidierung von Olefinen beruhen hauptsächlich auf chiralen Metallkomplexen^[2,3] oder Organokatalysatoren wie chiralen Ketonen.^[4] Weitere Methoden für die Herstellung von enantiomerenreinen Epoxiden umfassen enzymatische Umwandlungen,^[5] die Addition von chiralen Schwefelyliden an Aldehyde^[6] und die peptidkatalysierte asymmetrische Epoxidierung von Enonen (Juliá-Colonna-Epoxidierung).^[7] Versuche, chirale Percarbonsäuren als stöchiometrische Epoxidierungsreagentien zu nutzen, waren bislang wenig erfolgreich: Der Grad an asymmetrischer Induktion in den Epoxidprodukten ist gewöhnlich niedrig, vermutlich wegen der ungünstig großen Distanz des chiralen Molekülteils der Percarbonsäure zum Olefinsubstrat.

Die Arbeitsgruppe von Scott Miller konnte in etlichen Fällen zeigen, dass durch eine geeignete Kombination von kurzen Oligopeptiden mit katalytisch aktiven funktionellen Gruppen hoch (enantio)selektive Organokatalysatoren erhalten werden können.^[8] Zu den eindrucksvollsten Beispielen gehören Acyltransferreaktionen (einschließlich Phosphorylierungen) unter nucleophiler Katalyse durch *N*-Methylhistidin, die in ihrer Effizienz den Transferase-Enzymen nahekommen.^[8,9] In einer kürzlichen Studie beschrieben nun Miller und Mitarbeiter die ersten hoch enantioselektiven Peptidkatalysatoren für die elektrophile Epoxidierung von Olefinen mit Wasserstoffperoxid als terminalem Oxidans und Carbodiimiden als stöchiometrischen Aktivatoren.^[10] Ein zentraler Schritt dieser Methode ist die Erzeugung einer Percarbonsäure aus einer Carbonsäure (Abbildung 1 a).

Bei dieser Reaktion beruht die katalytische Wirkung auf der γ -Carbonsäurefunktion von L-Aspartat. Der Einbau dieser katalytisch aktiven Aminosäure in ein Tripeptid (**1**; Abbildung 1 b) liefert die chirale Umgebung, die für eine asym-

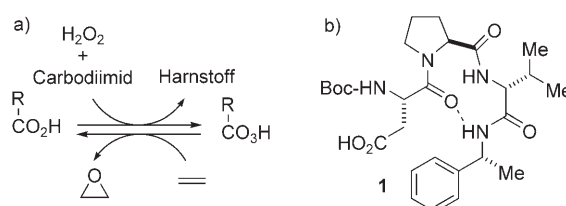
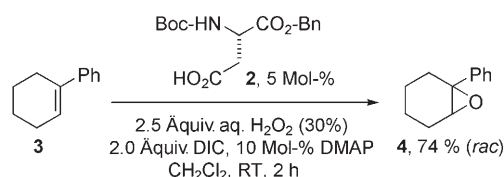


Abbildung 1. a) Epoxidierungskatalyse durch ein Säure/Persäure-Paar. b) Peptidkatalysator **1** für die asymmetrische elektrophile Epoxidierung von Olefinen.

metrische Umwandlung benötigt wird. Wichtig ist, dass die Sequenz L-Pro-D-Val einen Turn induziert, der durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke stabilisiert wird. In dieser Anordnung ist die „chirale Information“ des C-terminalen Phenethylamid-Rests in Richtung der katalytisch aktiven Carboxylatgruppe gefaltet.

Im ersten Abschnitt ihrer Studie setzten Miller und Mitarbeiter den *N*-Boc-geschützten L-Aspartatbenzylester **2** ein (Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl), um optimale Bedingungen für eine Epoxidierungskatalyse mit mehrfachem Carbonsäure/Persäure-Turnover zu etablieren (Schema 1). Wie sich herausstellte, bewältigte ein System aus wässrigem Wasserstoffperoxid, Diisopropylcarbodiimid (DIC, stöchiometrischer Aktivator) und Dimethylaminopyridin (DMAP, Acyltransferkatalysator) fast 15 Umsetzungen. Glücklicherweise scheint das unter den oxidativen Bedingungen gebildete DMAP-*N*-Oxid für die Acyltransferkatalyse ebenso geeignet zu sein wie DMAP selbst (bei dieser Reaktion). Das Epoxid **4**, das bei diesen Bedingungen aus 1-Phenylcyclohexen (**3**) erhalten wurde, war racemisch. Das bedeutet, dass Per-



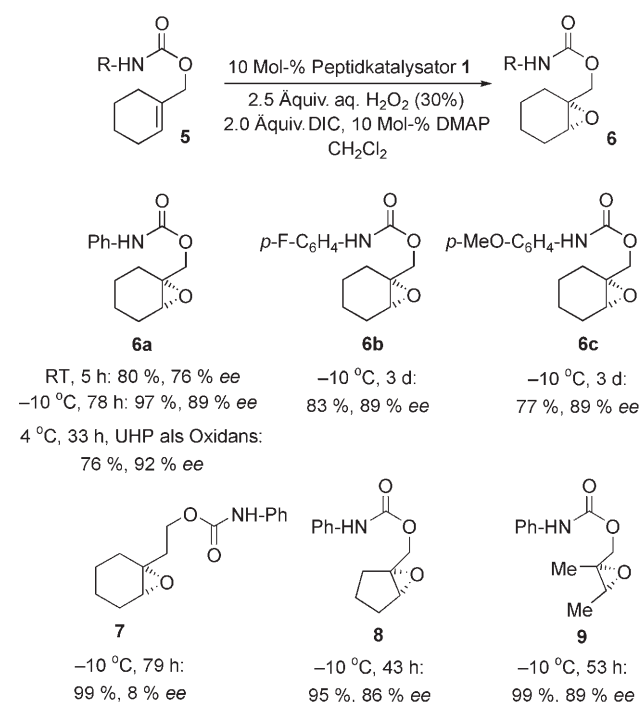
Schema 1. Epoxidierung von 1-Phenylcyclohexen (**3**) mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von *N*-Boc-geschütztem L-Aspartatbenzylester (**2**) als Katalysator.

[*] Prof. Dr. A. Berkessel
Department für Chemie, Universität zu Köln
Greinstraße 4, 50939 Köln (Deutschland)
Fax: (+49) 221-470-5102
E-Mail: berkessel@uni-koeln.de
Homepage: <http://www.berkessel.de>

aspartat selbst keine nennenswerte asymmetrische Induktion bewirkt. Kontrollexperimente bestätigten, dass die Epoxidierung wie geplant über das Säure/Persäure-Paar verlief.^[11]

In der nächsten Entwicklungsstufe wurde das katalytisch aktive Aspartat in ein Tripeptid eingebaut, wobei die Struktur **1** erhalten wurde. Mit 1-Phenylcyclohexen (**3**) als Substrat wurde eine wenn auch niedrige asymmetrische Induktion beobachtet (10 % *ee* des Epoxids **4**). In Anlehnung an frühere Arbeiten, bei denen eine verbesserte Selektivität resultierte, wenn Wasserstoffbrücken zwischen dem Substrat und Katalysatoren vom Typ **1** gebildet wurden, wechselten Miller et al. zu den Carbamatsubstraten **5**. Die Umsetzung dieser Verbindungen ergab gute Epoxidausbeuten und bemerkenswerte Enantioselektivitäten (Schema 2). Allgemein führten niedri-

Enantioselektivität der Reaktion stark von der Entfernung zwischen diesem Substituenten und der zu epoxidierenden Doppelbindung abhängt, deuten darauf hin, dass die Wasserstoffbrückenbindung das entscheidende Merkmal der Katalysator-Substrat-Wechselwirkung ist. Man kann sich zahlreiche Anordnungen vorstellen, in denen die Carbamatgruppe des Substrats als Wasserstoffbrückendonator oder -akzeptor z. B. mit Amidgruppen des Peptidkatalysators wechselwirkt. Zurzeit sind keine Daten verfügbar, die auf die eindeutige Bevorzugung einer der möglichen Anordnungen hinweisen könnten. In einem hypothetischen wasserstoffverbrückten Übergangszustand (**A** in Abbildung 2), den Miller



Schema 2. Asymmetrische Epoxidierung von Olefinen in Gegenwart des Peptidkatalysators **1**.

gere Reaktionstemperaturen zu höheren Enantioselektivitäten. Weitere Verbesserungen resultierten aus der Verwendung von Wasserstoffperoxid/Harnstoffclathrat (UHP) anstelle von wässrigem H₂O₂. Mit diesem Oxidans wurde der höchste Enantiomerenüberschuss erhalten (92 % beim Epoxid **6a**). Außerdem zeigte sich, dass durch ein „angehängtes“ Phenylcarbamat auch die Epoxidierungen eines Cyclopenten- und eines Butenderivats enantioselectiv geführt werden können (Epoxide **8** und **9**). Substrate mit *para*-Fluor- oder *para*-Methoxy-substituierten Phenylringen reagierten mit praktisch unveränderten Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Epoxide **6b** und **c**). Dagegen sinkt die Stereoselektivität drastisch, wenn der Linker um eine Methylengruppe verlängert wird – das Epoxid **7** wurde mit nur 8 % *ee* erhalten.

Die Befunde, dass ein Wasserstoffbrücken bildender Substituent (wie das Carbamat) benötigt wird und dass die

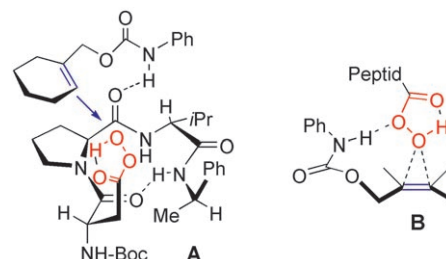


Abbildung 2. Hypothetische Übergangszustände der peptidkatalysierten Epoxidierung von Carbamat-substituierten Olefinen.

et al. vorgeschlagen, fungiert die Carbamatgruppe des Substrats als der Wasserstoffbrückendonator und die Carboxamidgruppe des Prolins als der Akzeptor. Alternativ wären Anordnungen vorstellbar, in denen die intermolekularen Wasserstoffbrücken mit der Persäuregruppe gebildet werden (z. B. **B** in Abbildung 2). Diese Substrat-Oxidans-Wechselwirkung erinnert an die Art von Wechselwirkungen, die dem Henbest-Effekt (*cis*-Selektivität bei der Epoxidierung von cyclischen allylischen Alkoholen mit Persäuren) zugrunde liegen.^[13]

Zusammengefasst haben Miller und Mitarbeiter eine enantioselective katalytische Epoxidierung beschrieben, die auf der Bildung einer von einem Peptid abgeleiteten Persäure basiert. Die Methode ist zurzeit auf Olefinsubstrate mit einem Carbamatsubstituenten beschränkt, der für die Wasserstoffbrückenbindung zum Peptidkatalysator benötigt wird. Miller und Mitarbeiter konnten in der Vergangenheit jedoch zeigen, dass auch Substrate, die keine Wasserstoffbrücken bilden, bei geeigneter Wahl des Peptidtemplats mit hohen Selektivitäten umgesetzt werden können (enantiospezifische Acylierung von Alkoholen).^[14] Diese Perspektive existiert auch für die aktuellen Arbeiten über peptidische Epoxidierungskatalyse.

Im letzten Absatz ihrer Veröffentlichung weisen Miller und Mitarbeiter auf den faszinierenden Punkt hin, dass im Prinzip alle Komponenten, die für die Asp-basierte Epoxidierung benötigt werden, für biologische Systeme verfügbar sind (Aspartat/Glutamat, Wasserstoffperoxid, Aktivator).^[10] Eine solche Art der Biokatalyse scheint bisher unbekannt zu sein. Für die Zukunft bleibt die spannende Frage, ob die hier beobachtete Epoxidierungskatalyse auch in biologischen Systemen, z. B. als Bestandteil von Biosynthesewegen, aufgefunden werden wird.

Online veröffentlicht am 2. April 2008

- [1] Q.-H. Xia, H.-Q. Ge, C.-P. Ye, Z.-M. Liu, K.-X. Su, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603–1662.
- [2] a) E. McGarrigle, D. G. Gilheany, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1563–1602; b) E. N. Jacobsen, M. H. Wu in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Bd. 2* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 649–677.
- [3] T. Katsuki in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Bd. 2* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 621–648.
- [4] a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 277–313; b) Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488–496; c) D. Yang, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497–505.
- [5] S. Flitsch in *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis, Bd. 3* (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 1065–1169.
- [6] V. K. Aggarwal, C. L. Winn, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 611–620.
- [7] a) A. Berkessel, B. Koch, C. Toniolo, M. Rainaldi, Q. B. Broxterman, B. Kaptein, *Biopolymers* **2006**, *84*, 90–96; b) S. Juliá, J. Masana, J. C. Vega, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 968–969; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 929–931; c) S. Juliá, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata, H. Molinari, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 1317–1324; d) D. R. Kelly, S. M. Roberts, *Biopolymers* **2006**, *84*, 74–96.
- [8] a) J. T. Blank, S. J. Miller, *Biopolymers* **2006**, *84*, 38–47; b) S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 601–610.
- [9] a) B. R. Sculimbrene, A. J. Morgan, S. J. Miller, *Chem. Commun.* **2003**, 1781–1785; b) B. R. Sculimbrene, A. J. Morgan, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11653–11656.
- [10] G. Peris, C. E. Jakobsche, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8710–8711.
- [11] Neuere Beispiele für metallbasierte asymmetrische Epoxidierungen von Olefinen mit Wasserstoffperoxid als terminalem Oxidans sind in Lit. [12] enthalten.
- [12] a) A. Berkessel, M. Brandenburg, E. Leitterstorf, J. Frey, J. Lex, M. Schäfer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2385–2391; b) Y. Sawada, K. Matsumoto, S. Kondo, H. Watanabe, T. Ozawa, K. Suzuki, B. Saito, T. Katsuki, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3558–3560; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3478–3480; c) M. Colladon, A. Scarso, P. Sgarbossa, R. A. Michelin, G. Strukul, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14006–14007; d) F. Gadissa Gelalcha, B. Bitterlich, G. Anilkumar, M. K. Tse, M. Beller, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7431–7435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7293–7296.
- [13] a) H. B. Henbest, R. A. L. Wilson, *Chem. Ind.* **1956**, 26, 659; b) H. B. Henbest, R. A. L. Wilson, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1958–1965; c) P. Kocovsky, I. Stary, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3236–3243.
- [14] G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6496–6502.