

Metall oder kein Metall: Das ist hier die Frage!**

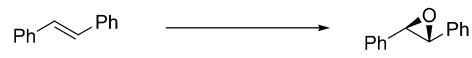
Michael Schwarz und Oliver Reiser*

Alkene · Dihydroxylierungen · Organokatalyse ·
Peroxide · Sauerstoffheterocyclen

Die oxidative Funktionalisierung von Alkenen gehört zu den am besten untersuchten Umsetzungen in der organischen Chemie. Einfache oxidative Spaltungen,^[1a-d] Halogenierungen,^[1e] Halohydrin-Bildungen^[1f] oder Wacker-Oxidationen^[1g] finden breite Anwendung im akademischen wie auch industriellen Umfeld. Ferner bilden Übergangsmetall-katalysierte Epoxidierungen,^[2a-e] Dihydroxylierungen^[2f-h,3] und Amino-hydroxylierungen,^[2i,j] für die auch enantioselektive Varianten mit breitem Anwendungsgebiet entwickelt werden konnten, die Grundlage für viele komplexe Molekülsynthesen.

Ein bemerkenswertes Beispiel für den Entwicklungsfortschritt einer organokatalytischen Oxidation ist die Epoxidierung von Alkenen mit Dioxiranen. Erste Beispiele mit einfacherem, aus Aceton **1** und Oxone (Kaliumperoxomonosulfat) in situ hergestelltem Dimethylidoxiran stammen von Edwards et al.^[4a] (1979), weitere wurden im folgenden Jahr von Curci et al.^[4b] beschrieben. Dieselbe Arbeitsgruppe entwickelte 1984 die erste asymmetrische Epoxidierung mit einem von den chiralen Ketonen **2** und **3** abgeleiteten Dioxiran,^[4c] wobei jedoch zu dieser Zeit nur eine geringe asymmetrische Induktion erreicht werden konnte (Abbildung 1).

Viele weitere chirale Ketone wurden daraufhin untersucht,^[4d,e] um den Enantiomerenüberschuss zu verbessern, bis 1996 von Shi et al. das von Fructose abgeleitete Keton **4** eingeführt wurde.^[4f] Während anfangs stöchiometrische Mengen an **4** nötig waren, um hohe Enantioselektivitäten zu erreichen, konnte dieselbe Gruppe nur ein Jahr später durch Anpassen des pH-Wertes eine katalytische Variante entwi-



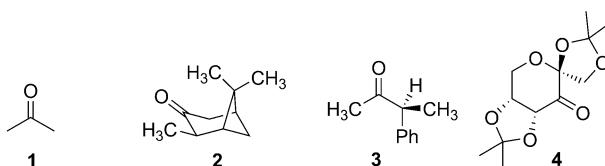
a) pH ca. 7-8, **4** (3 Äquiv.), Oxone (5 Äquiv.): 73 %, 95% ee
b) pH ca. 10.5, **4** (0.3 Äquiv.), Oxone (1.4 Äquiv.): 75 %, 97% ee

Schema 1. Repräsentatives Beispiel für die pH-Abhängigkeit der asymmetrischen Shi-Epoxidierung.^[4g,5]

ckeln^[4g] und es so mit der Effizienz metallbasierter asymmetrischer Epoxidierungen aufnehmen (Schema 1).

Eine weitere Klasse organischer Verbindungen, organische Acylperoxide, könnte zu einer Alternative für die von Metallen dominierten katalytischen oxidativen Alken-Funktionalisierungen werden. OsO₄ ist für die asymmetrische wie für die nichtasymmetrische^[2f-h] *syn*-Dihydroxylierung von Alkenen^[2f-h,3] immer noch das gängigste Reagens. Allerdings ist sein Einsatz im industriellen Maßstab wegen seiner hohen Kosten, Flüchtigkeit und Giftigkeit nicht praktikabel, wenngleich bereits bedeutende Fortschritte auf diesem Gebiet erzielt wurden.^[6] Aus Sicherheitsgründen und wegen der leichteren Handhabung wird OsO₄ daher typischerweise in situ aus K₂[OsO₂(OH)₂] hergestellt.^[2h] Allerdings ist das seltene Vorkommen „reaktiver Metalle“ in der Erdkruste eine ernsthafte Einschränkung: Osmium kommt auf der Erde sogar seltener vor als die anderen Platingruppenmetalle Ruthenium, Rhodium, Palladium und Platin.^[7] Abhilfe böten organokatalytische Prozesse, da Organokatalysatoren aus sehr häufig vorkommenden Elementen bestehen.

Die Dihydroxylierung einfacher Alkene wie Stilben mit Phthaloylperoxid (**5**) wurde bereits in den späten 1950er und frühen 1960er Jahren von Greene eingeführt.^[8] **5** ist aber instabil in aromatischen Lösungsmitteln und zersetzt sich langsam in Tetrachlorkohlenstoff. Zudem ist es bei hohen Temperaturen explosiv und sehr stoßempfindlich.^[8a] Zur Synthese von **5** wurde von Greene eine verdünnte wasserfreie Lösung von Wasserstoffperoxid in Diethylether mit Natriumcarbonat verwendet.^[8a,9] Eine sicherere und praktischere Methode für die Herstellung von Phthaloylperoxiden wurde kürzlich von Siegel et al. publiziert,^[10] bei der Wasserstoffperoxid durch Natriumpercarbonat ersetzt wurde. Unter den synthetisierten Derivaten stellte sich 2,3-Dichlorphthaloylperoxid (**6**) als das reaktivste heraus und zeigte vergleichbare Stabilität wie Phthaloylperoxid (**5**). So ergab die Umsetzung von *trans*-Stilben mit **5** oder **6** mit anschließender basischer Hydrolyse die Diole **9** und **10** mit gutem Diastereomerieverhältnis (20:1), wobei das reaktivere **6** eine etwas bessere Ausbeute lieferte (72 gegenüber 65 %). Das cyclische Phtha-



Edwards et al., 1979 Curci et al., 1984 Curci et al., 1984 Shi et al., 1996
Curci et al., 1980

Abbildung 1. Repräsentative Ketone für die Dioxiran-Epoxidierung von Alkenen.

[*] Dipl.-Chem. M. Schwarz, Prof. Dr. O. Reiser

Universität Regensburg, Institut für Organische Chemie
Universitätsstraße 31, 93053 Regensburg (Deutschland)
E-Mail: oliver.reiser@chemie.uni-regensburg.de

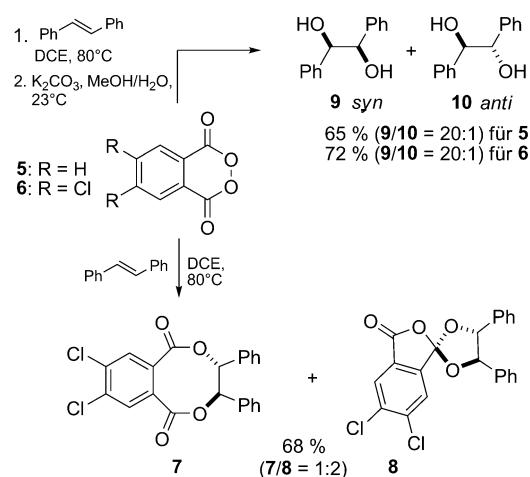
Homepage: <http://www-oc.chemie.uni-regensburg.de/reiser>

[**] Wir danken der Studienstiftung des deutschen Volkes für finanzielle Unterstützung (Stipendium für M.S.).

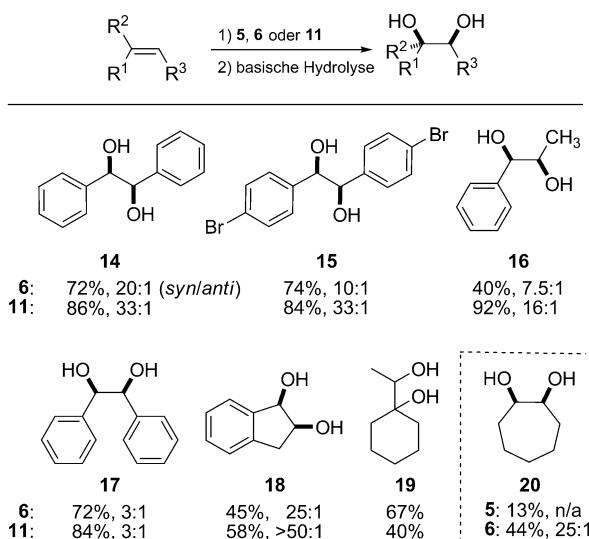
lat **7** und der Lacton-*ortho*-ester **8** wurden als Intermediate identifiziert (Schema 2). Eine Reihe von linearen und cyclischen Alkenen lieferte in der Reaktion mit **6** die entsprechenden *syn*-Diole in mäßigen bis guten Ausbeuten (30–72%). Die höhere Reaktivität von **6** wird besonders deutlich, wenn aliphatische Alkene als Substrate verwendet werden (Schema 3, Diol **20**).

Ungeachtet des verbesserten einfachen Zugangs zu Phthaloylperoxiden bleibt ein Hauptnachteil die Instabilität dieser Verbindungen, was ihre Verwendung in größerem Maßstab verhindert. Daher testeten Tomkinson et al. Malonylperoxid-Derivate für die Dihydroxylierung von Alkenen.^[11] Cyclopropylmalonylperoxid (**11**) stellt sich als das reaktivste Peroxid in der Serie von drei-, vier- und fünfgliedrigen spirocyclischen Malonylperoxiden **11–13** für die Dihydroxylierung von Styrol heraus.

Röntgenstrukturanalysen von **11–13** zeigten, dass alle drei Verbindungen ähnliche Peroxid-Bindungslängen, aber signifikant unterschiedliche Bindungswinkel α aufweisen (Tabel-



Schema 2. Reaktion von **5** oder **6** mit *trans*-Stilben. DCE = 1,2-Dichlorethan.^[10]



Schema 3. Vergleich der Stereospezifität und Reaktivität von **5, 6** und **11** für einige ausgewählte Alkene.^[10, 11] n/a = keine Angabe.

Tabelle 1: Vergleich der berechneten α -Winkel der geschlossenen Acylperoxide mit denen der jeweiligen offenen Dicarbonsäuren.^[a]

<i>n</i>	α	α'	$\alpha' - \alpha$
			$\alpha' - \alpha$
11 <i>n</i> =1	105.2° (107.6) ^[b]	119.6°	14.4°
12 <i>n</i> =2	102.3° (104.0) ^[b]	116.2°	14.1°
13 <i>n</i> =3	101.5° (102.3) ^[b]	104.6°	3.1°

[a] Hartree-Fock-6-31G*-Rechnung. Gleichgewichtsgeometrie im Grundzustand.^[13] [b] Winkel α aus der Röntgenstrukturanalyse.^[11]

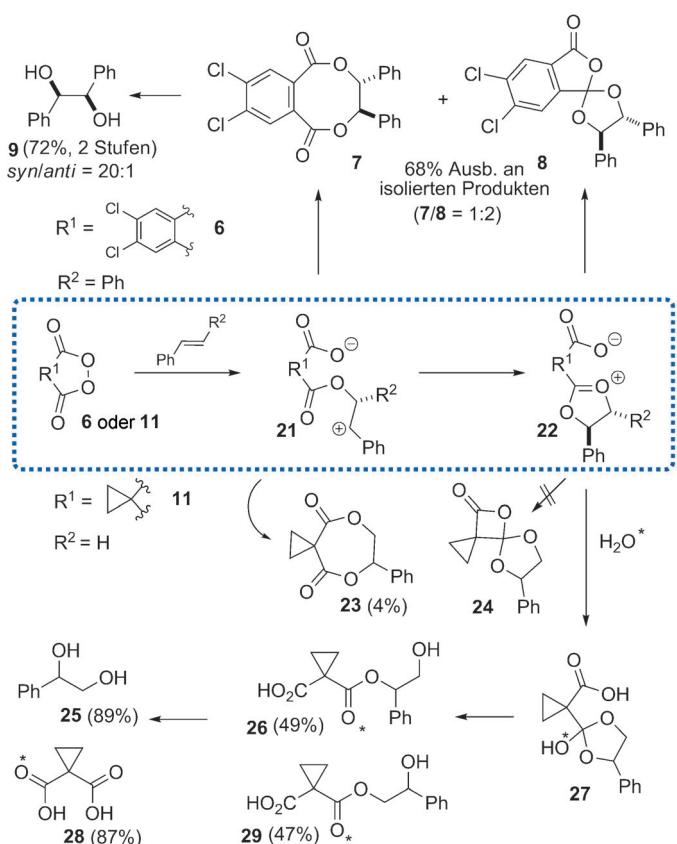
le 1). Die Autoren begründen die erhöhte Reaktivität von **11** gegenüber der von **12** und **13** mit der verstärkten Ringspannung im fünfgliedrigen Acylperoxid-Ring, die durch den größten Bindungswinkel α in dieser Serie verursacht wird.^[12] Da aber der α -Winkel aus der Röntgenstrukturanalyse in **11** am nächsten am idealen Tetraederwinkel und daher am wenigsten verzerrt ist, könnte auch ein anderes Argument angeführt werden: Vergleicht man die berechneten α -Winkel der geschlossenen Acylperoxide (α) mit denen der entsprechenden offenen Dicarbonsäuren (α'), so ist die durch den Ringschluss verursachte Spannungszunahme ($\alpha' - \alpha$) bei **13** am geringsten (Tabelle 1),^[13] was ebenfalls die höhere Reaktivität von **11** erklärt.

Trotz der erhöhten Reaktivität von **11** fanden Tomkinson et al., dass **11** „sich als unempfindlich gegen Stoß und direktes Erhitzen erwies und lagerstabil war.“^[11] Dennoch muss man wegen der hohen Reaktivität von Peroxiden besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Umgang mit solchen Verbindungen treffen.

Aryl-substituierte Alkene wurden mit **11** in 56–93% Ausbeute und mit hoher *syn*-Selektivität zu den entsprechenden Diolen dihydroxyliert. Generell ergab **11** eine höhere Stereospezifität und Ausbeute für Aryl-substituierte Alkene als **6**. Alkyl-substituierte Alkene scheinen problematischer zu sein: Als einziges solches Beispiel wurde die Synthese von Diol **19** in mäßiger Ausbeute (40%) erwähnt. **6** scheint hingegen für die letztgenannte Substanzklasse bessere Ergebnisse zu erzielen als **5** oder **11** (Schema 3, Diole **19** und **20**).

Ein plausibler Mechanismus für die hier dargestellte Transformation umfasst die von Tomkinson et al. vorgeschlagenen Intermediates **21** und **22** (Schema 4). Jedoch kann zum jetzigen Zeitpunkt ein radikalischer Weg oder eine Ein-Elektronen-Übertragung nicht ausgeschlossen werden.^[11] Das Auftreten von **21** und **22** wird mit der Isolierung von **7** und **8** im Verhältnis 1:2 durch Siegel et al.^[10] gestützt und ist in Einklang mit der schnelleren Bildung von Fünf- als der von Achtringen. Tomkinson et al. isolierten das zu **7** analoge Siebenring-Lacton **23**, aber die zu **8** analoge, hochgespannte Spiroverbindung **24** wurde nicht beobachtet.

Mit ¹⁸O-markiertem Wasser fanden Tomkinson et al. ¹⁸O sowohl in **26** und **29** als auch in der offenen Säure **28**. Das Fehlen von markiertem Sauerstoff im Diol **25** lässt auf das Vorkommen des aus einem intramolekularen Ringschluss von **21** entstandenen Oxonium-Intermediats **22** schließen.



Greene und Rees fanden bei der Reaktion von **5** mit Stilben eine Reaktionskinetik zweiter Ordnung^[8b,c] und gaben daher ihr ursprüngliches Postulat eines Diradikalmechanismus über eine homolytische O-O-Spaltung auf.^[8d] Sie betrachteten ebenfalls **21** als mögliches Intermediat, sahen es aber dennoch als ein „elektronisches Extrem“.^[8e] Daher wurde **30** als mögliches Intermediat vorgeschlagen, das während der Produktbildung eine Ladungsumverteilung eingeht.^[8e]

Acylperoxide könnten den Weg zu einer metallfreien Dihydroxylierung von Alkenen ebenso, auch wenn noch viele Hürden für eine präparative Umsetzung der hier beschriebenen Methode überwunden werden müssen. Zu entwickeln sind katalytische und asymmetrische Varianten sowie Bedingungen, die mit funktionellen Gruppen im Substrat verträglich sind. Dennoch zeigen die hier diskutierten Arbeiten, dass organokatalytische Prozesse in Gebiete vordringen, die traditionell von der Metallkatalyse besetzt waren.

Eingegangen am 11. Juni 2011
Online veröffentlicht am 16. September 2011

[1] a) P. S. Bailey, *Chem. Rev.* **1958**, *58*, 925–1010; b) S. G. Van Ornum, R. M. Champeau, R. Parizia, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2990–3001; c) T. I. Zvereva, V. G. Kasradze, O. B. Kazakova,

O. S. Kukovinets, *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1431–1451; d) T. M. K. Shing in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Flemming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 703–716; e) E. Block, A. L. Schwan in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Flemming), Pergamon, **1991**, S. 344–348; f) M. B. Smith, J. March in *March's Advanced Organic Chemistry*, 6. Aufl., Wiley, Hoboken, **2006**, S. 1152–1154; g) J. A. Keith, P. M. Henry, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9200–9212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9038–9049.

[2] a) Q.-H. Xi, H.-Q. Qe, C.-P. Ye, Z.-M. Liu, K.-X. Su, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603–1662; b) E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063–7064; c) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345–7348; d) T. Katsuki, *Coord. Chem. Rev.* **1995**, *140*, 189–214; e) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976–5978; f) E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970; g) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547; h) K. B. Sharpless, W. Amberg, M. Beller, H. Chen, J. Hartung, Y. Kawamura, D. Lübben, E. Manouri, Y. Ogino, T. Shibata, T. Ukita, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4585–4588; i) G. Li, H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 449–452; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451–454; j) O. Reiser, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1406–1408; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1308–1309.

[3] Osmium-freie Dihydroxylierungen: C. J. R. Bataille, T. J. Donohoe, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 114–238, zit. Lit.

[4] a) J. O. Edwards, R. H. Pater, R. Curci, F. Di Furia, *Photochem. Photobiol.* **1979**, *30*, 63–70; b) R. Curci, M. Fiorentino, L. Troisi, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4758–4760; c) R. Curci, M. Fiorentino, M. R. Serio, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 155–156; d) S. E. Denmark, Z. Wu, *Synlett* **1999**, 847–859; e) M. Frohn, Y. Shi, *Synthesis* **2000**, 1979–2000; f) Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806–9807; g) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235.

[5] Detaillierte Reaktionsbedingungen siehe Lit. [4g]. Shi et al. konnten ebenfalls die asymmetrische Induktion leicht erhöhen, indem sie die Temperatur und das Lösungsmittel wechselten. Da dies keinen Einfluss auf die katalytische Aktivität hat, ist es nicht in Schema 1 gezeigt.

[6] a) C. Döbler, G. M. Mehlretter, U. Sundermeier, M. Beller, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 70–76; b) L. Ahrgren, L. Sutin, *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 425–427; c) X. Lu, Z. Xhu, G. Yang, *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 575–576.

[7] G. B. Haxel, J. B. Hedrick, G. J. Orris, „Rare Earth Elements—Critical Resources for High Technology“ in *U.S. Geological Survey Fact Sheet 087-2*, **2002**.

[8] a) F. D. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2246–2250; b) F. D. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2250–2254; c) F. D. Greene, W. W. Rees, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3432–3437; d) F. D. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1503–1506; e) F. D. Greene, W. W. Rees, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 890–893; f) F. D. Greene, W. W. Rees, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 893–896.

[9] Vgl. I. Saito, R. Nagata, K. Yuba, T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1737–1740.

[10] C. Yuan, A. Axelrod, M. Varela, L. Danysh, D. Siegel, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2540–2542.

[11] J. C. Griffith, K. M. Jones, S. Picon, M. J. Rawling, B. M. Kariuki, M. Campbell, N. C. O. Tomkinson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14409–14411.

[12] Diese Ergebnisse sind in Einklang mit DDK-Experimenten von Tomkinson et al.^[11]

[13] M. Schwarz, P. Kreitmeier, O. Reiser, unveröffentlichte Ergebnisse.