

I Einleitung

1 Motivation

„Das Recht auf Entwicklung muss so erfüllt werden, dass den Entwicklungs- und Umweltbedürfnissen heutiger und künftiger Generationen in gerechter Weise entsprochen wird.“

So lautete der dritte Grundsatz der „Erklärung von Rio“ der Vereinten Nationen in Rio de Janeiro im Juni 1992. Die Tragweite dieser Aussage wird anhand der folgenden Prognosen deutlich: Die Weltbevölkerung wird innerhalb der nächsten 50 Jahre von gegenwärtig 6 Milliarden (davon nur 1.2 Milliarden in den Industrieländern) auf 8 bis 11 Milliarden steigen. Der National Research Council der USA nimmt als wahrscheinlichsten Wert eine Bevölkerungszahl von 9 Milliarden im Jahre 2050 an. Neben dem Bedarf an Lebensmitteln wird dadurch auch der Bedarf an sonstigen Gütern und der Energieverbrauch bald um mehr als den Faktor vier anwachsen. Basierend auf dem heutigen weltweiten Energieverbrauch von 26.600 PJ (Peta = 10^{15}) der chemischen Industrie pro Jahr bedeutet dies im Jahr 2050 einen Bedarf von 106.400 PJ Energie allein für die chemische Produktion. Ein Hauptkonsument dabei ist die chemische Industrie der USA, sie benötigt heutzutage 25 % der weltweit im Produktionsbereich überhaupt verbrauchten Energie, der größte Anteil entfällt dabei auf organische Chemikalien. (Abbildung 1.1).¹

Die vorhandenen fossilen Ressourcen werden durch die langfristige Ausbeutung immer schwerer für die Gewinnung von Energie zugänglich sein, daher muss die Effizienz der Ressourcennutzung um ein Vielfaches gesteigert werden. Da der Konsum zu großen Teilen von der chemischen Industrie hervorgerufen wird, ist diese für die Effizienzsteigerung in der Pflicht.

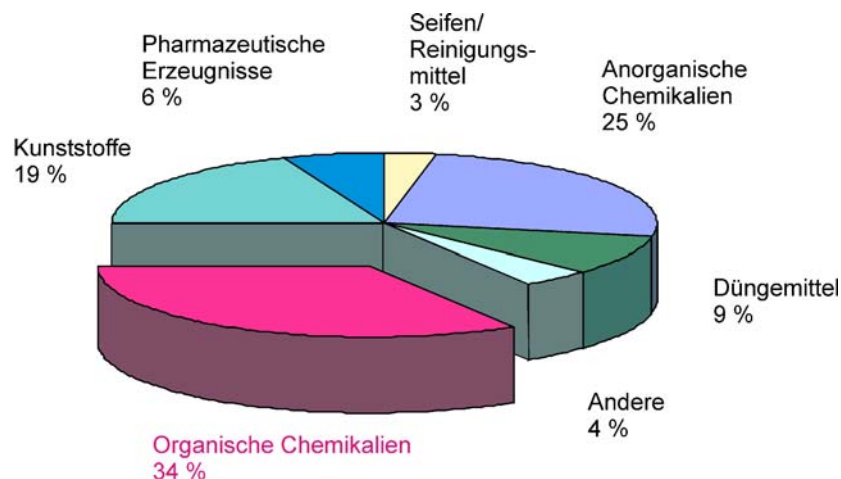
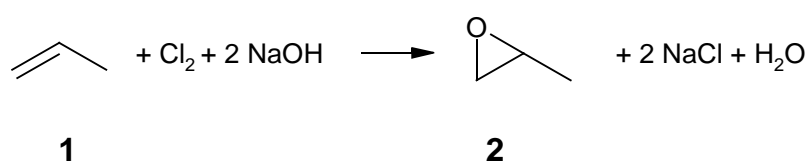


Abbildung 1.1: Verteilung des Energieaufwandes der chemischen Industrie der USA (bezogen auf 6650 PJ insgesamt).¹

In der organischen Chemie gehören Oxidationen zu den wichtigsten, aber auch die Umwelt am stärksten belastenden Reaktionen. Beispielhaft ist hierfür die Umsetzung von Propylen **1** zu Propylenoxid **2**, welches weltweit mit ca. $4 \cdot 10^6$ Tonnen zu den „Top 50 Chemikalien“ zählt. Industriell durchgeführte Prozesse sind das Chlorhydrinverfahren (Schema 1.1) und das Oxiranverfahren, welche beides indirekte Verfahren sind und insbesondere das erste Verfahren stark umweltbelastend ist. Eine Weiterentwicklung in Richtung zur effizienten katalytischen (Direkt-)Oxidation wäre ein nachhaltiger Fortschritt. Das Wissen um diesen Sachverhalt führte dazu, dass intensive Katalysatorforschung betrieben wurde.



Schema 1.1: Propylenoxid-Herstellung nach dem Chlorhydrinprozess

2 Biologische Katalysatoren

Das Design von Katalysatoren orientiert sich oftmals an natürlich vorkommenden Beispielen, da die Natur viele Modelle für extrem effiziente und selektive Katalysatoren präsentiert. Diese „biomimetische Chemie“ beinhaltet als eines der umfangreichsten Gebiete Porphyrin-katalysierte Reaktionen. Dies beruht größtenteils auf der Entdeckung sogenannter Mono- oder Dioxygenasen, Enzymen, die in der Lage sind, die Oxygenierung von Substraten durch Inkorporation von ein oder zwei Sauerstoffatomen zu katalysieren. Viele dieser Enzyme weisen den gleichen aktiven Cofaktor, ein Tetrapyrrol auf. Daraus resultiert die Frage, aufgrund welcher Faktoren derselbe Grundkörper allein in Abhängigkeit von seinen peripheren Substituenten und seinen Liganden in der Lage ist, eine Vielzahl verschiedenster Reaktionen zu katalysieren. Beispielhaft ist hierbei Häm **3** zu nennen, welches in biologischen Prozessen den Sauerstofftransport durch Hämoglobin oder die Sauerstoffspeicherung durch Myoglobin übernimmt (Abbildung 2.1).

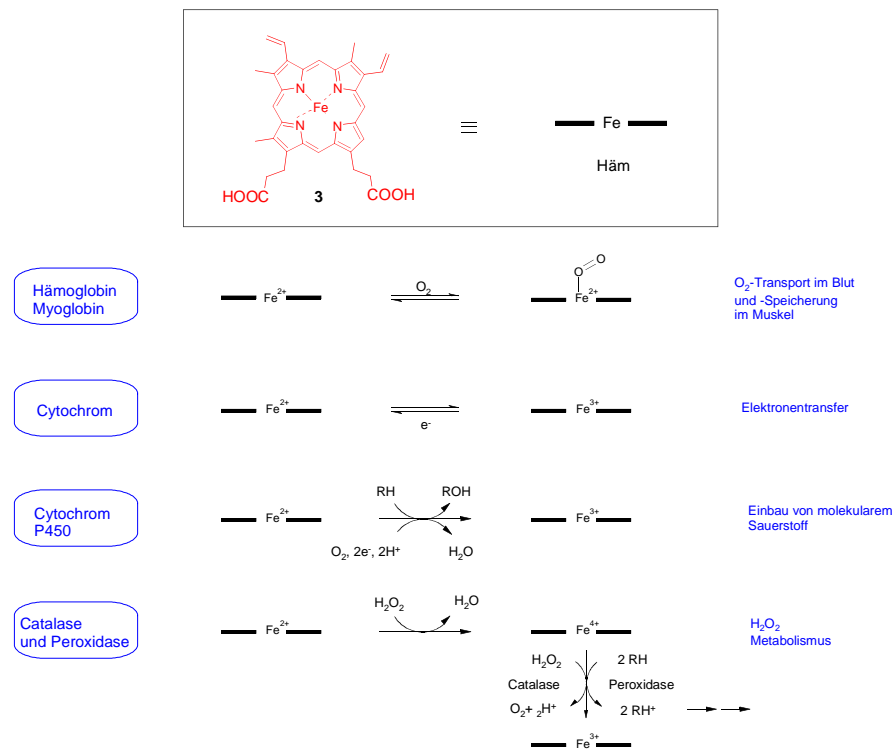


Abbildung 2.1: Häm-katalysierte Reaktionen.

Je nach Vorhandensein unterschiedlicher proximaler Liganden und Apoproteine findet sich dieser Cofaktor auch in den Monooxidasen² und Peroxidasen, bei Wasserstoffperoxidabbau in Catalasen oder bei Oxygenierungen durch Cytochrome bzw. P450 Enzyme. Im Falle der Peroxidasen fungiert ein distales Histidin als Base,^{3,4} die ein Proton vom Wasserstoffperoxid abstrahiert und so die Bindung des resultierenden Anions an das zentrale Eisenion ermöglicht. Eine ebenso polare distale Seite existiert bei der Catalase, in welcher anionisches Tyrosin den proximalen Liganden stellt und die distale Seite von Histidin und polarem Arginin flankiert wird.⁵ Die aktiven Zentren beider Enzyme sind in Abbildung 2.2 dargestellt.

Allen diesen Strukturen ist gemein, dass durch die unterschiedliche Umgebung zu beiden Seiten des Porphyrins eine Differenzierung der Seiten ermöglicht wird. Dadurch wird die Einzigartigkeit natürlicher Enzyme deutlich: ihre Fähigkeit, spezifische Substrate an einer definierten Stelle des Substrates zur Reaktion zu bringen.⁶ Die Regioselektivität beruht oft auf einer Seitenbevorzugung, die auf der Größe und der Form des Substrates basiert. Die Form-Selektivität und die selektive Bindung werden hervorgerufen durch sterische Abstoßungen, van der Waals Anziehungen, Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, Ionen-Paarungen und andere schwache Wechselwirkungen. Im Gegensatz zur Natur stellt für den Chemiker die gezielte Aktivierung reaktionsträger organischer Bindungen nach wie vor eine beinahe ungelöste Aufgabe dar, da viele selektive Oxidationsreaktionen nicht über Autoxidation zugänglich sind.

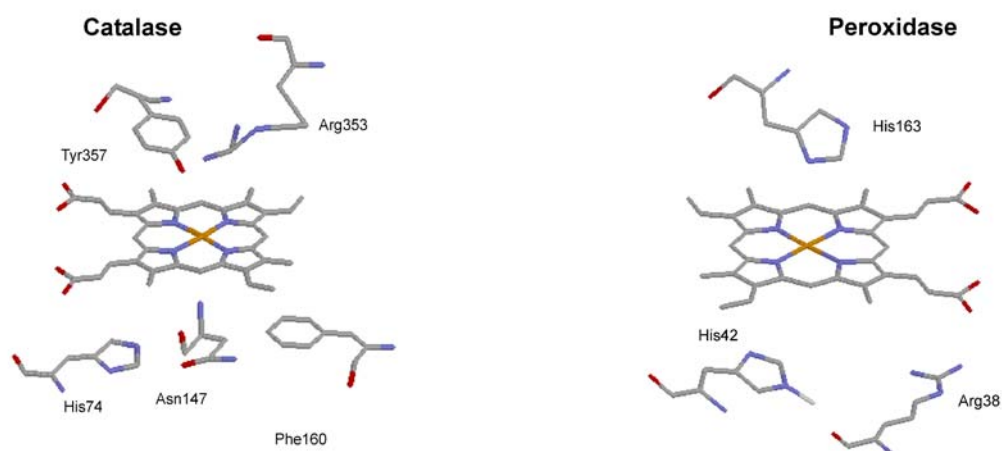
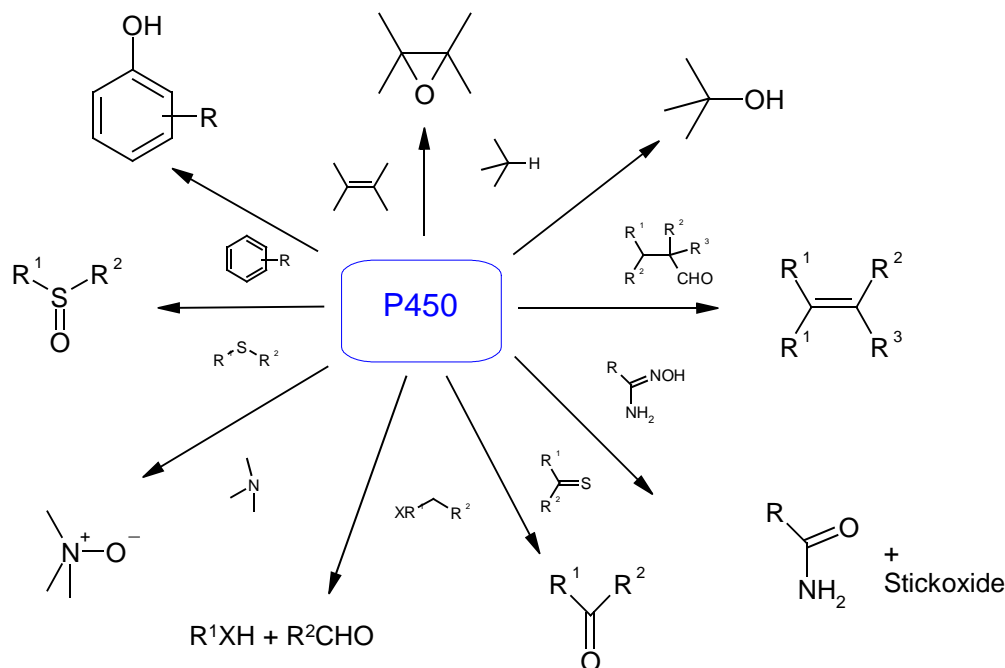


Abbildung 2.2: Aktive Zentren von Peroxidase^{3,4} und Catalase.⁵

Hier wären unter anderem die selektive Oxidation von Alkanen zu Alkoholen, die stereospezifische Aktivierung von prochiralen, aliphatischen C-H Bindungen und die asymmetrische Epoxidierung von Olefinen zu nennen. Die notwendigen formselektiven Katalysatoren befinden sich immer noch in einem frühen Entwicklungsstadium. Der überwiegende Teil der bisherigen Forschung hatte die molekulare Erkennung zum Thema, also die Entwicklung von spezifischen Wirt-Gast-Systemen. Eine Weiterentwicklung dieses Gebietes bedingt die Generierung von Enzymmimetika, die regio- oder enantioselektive chemische Transformationen des Gastmoleküls katalysieren. Die geschilderte biochemische Vielfalt von Porphyrinen macht diese besonders attraktiv für die Konstruktion von Enzymanaloga.

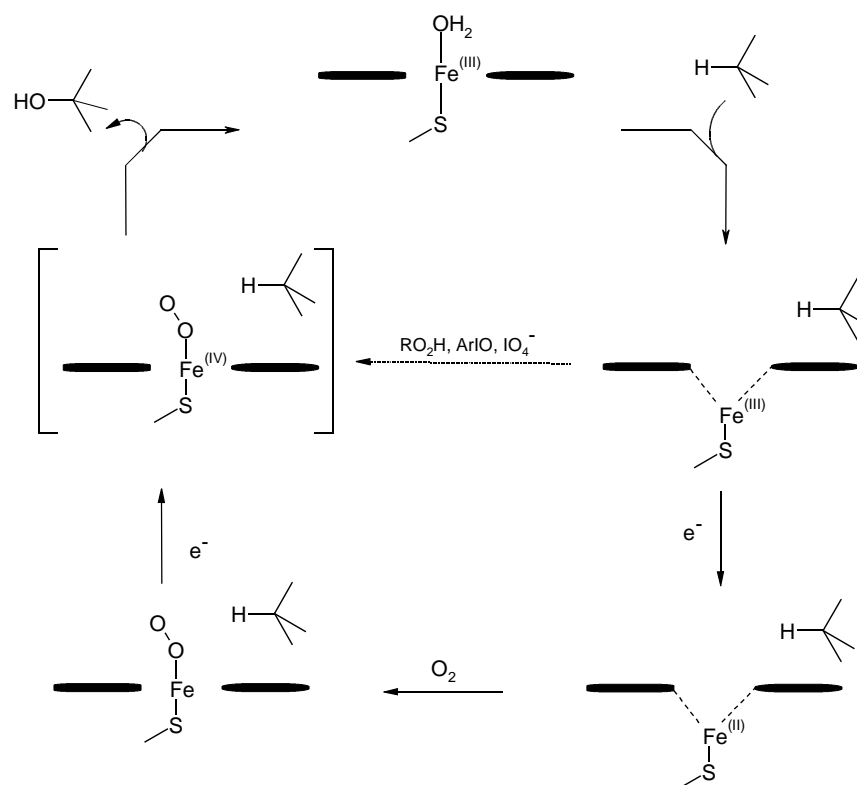
Das wichtigste Enzym für die katalytische Oxidation organischer Komponenten ist das Cytochrom P450. Diese Häm enthaltende Monooxygenase katalysiert die Insertion eines einzelnen Sauerstoffatoms, welches aus der reduktiven Aktivierung von Disauerstoff hervorgeht, in ein Substrat. Die natürlichen Substrate umfassen hierbei eine Vielzahl von Systemen⁷ wie Cholesterin, Steroide und Prostaglandine. Die Reaktionstypen, die von P450 katalysiert werden, sind extrem weit gefasst (Schema 2.1) und schließen aliphatische und aromatische Hydroxylierungen, Alkenepoxidierungen, Stickstoff- und Schwefeloxidationen sowie Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefeldealkylierungen ein.⁸ Der katalytische Zyklus des P450 beinhaltet verschiedene diskrete Schritte und ist in Schema 2.2 dargestellt. Beim Cofaktor des Cyt P450 handelt es sich um ein Eisen(III)derivat des Häms, das als Axialliganden die Thiolatgruppe eines proximalen Cysteins trägt.^{9,10}



Schema 2.1: P450-katalysierte Reaktionen (Auswahl).

Der Ausgangszustand des Häms **3** ist ein wassergebundener, sechsfach koordinierter Eisen(III)komplex, wobei das Eisen(III) im „*low spin*“ Zustand vorliegt. Die Bindung des Substrates induziert die Wasserabspaltung, das Resultat ist ein fünffach koordinierter „*high spin*“ Komplex (Fe(III)). Eine Einelektronenreduktion liefert ein fünffach koordiniertes Eisen(II). Das hierfür nötige Elektron stammt üblicherweise aus einem Fe-S Protein, aus der Bindung mit einem O₂-Molekül resultiert dann ein Superoxo-Eisen(III)komplex. Eine weitere Einelektronenreduktion führt dann zu einer Spaltung der O-O Bindung und zur Entstehung eines kurzlebigen Eisen(IV)=O Kationradikals. Bei Hydroxylierungen ist es denkbar, dass die Eisen(IV)sauerstoffspezies ein Wasserstoffatom aus dem Substrat abstrahiert, wodurch ein Hydroxo-gebundener Eisenkomplex entsteht. Eine schnelle Rekombination des Substratradikals mit dem Hydroxokomplex generiert dann das Produkt, wobei auch wieder der ursprüngliche sechsfach-koordinierte Eisen(III)komplex zurück gebildet wird.^{11,12} Diese Variationen der Oxidationsstufe und der Anzahl der Liganden ergeben simultan eine Veränderung der Symmetrie, von einer oktaedrischen Anordnung im Umfeld des Eisenions über eine quadratisch-pyramidale Symmetrie wieder zurück zur Oktaederumgebung.

Oft sind unterschiedliche Substratspezies mit verschiedenen Formen von P450 und anderen Monooxygenasen assoziiert, da immer maßgeschneiderte Interaktionen zwischen dem Substrat und der Bindungsstelle des Enzyms von Nöten sind.

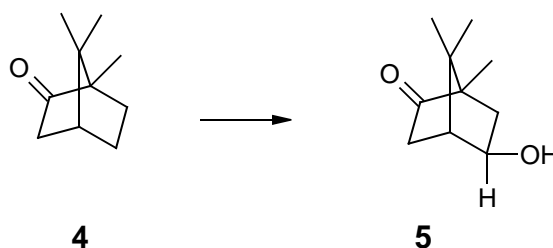


Schema 2.2: Katalysezyklus des P450_{cam}.

Beispielhafte Vertreter für diese Vielfalt sind P450_{cam},¹³ P450_{ω-216},¹⁴ ω-Hydroxylasen¹⁵ und die microsomalen Enzyme der Leber, die im Fettsäurestoffwechsel involviert sind.¹⁵ Intensiven Studien behandeln ein bakterielles P450 von *Pseudomonas putida*, P450_{cam}, welches Kampfer **4** ausschließlich zu 5-*exo*-Hydrokampfer **5** oxidiert (Schema 2.3), dieses geschieht sowohl *in vivo* als auch *in vitro* bei nachempfundenen Enzymsystemen. Die außerordentliche Regioselektivität wird teilweise durch die sehr gute Übereinstimmung zwischen der Form des Substrates und der Enzymbindungsstelle verursacht. Dies beruht auf einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Tyrosin-96 und der Carbonylfunktion des Kampfers.¹⁵ P450-Mutanten, die diese Wasserstoffbrückenbindung nicht ausbilden können, zeigen eine geringere Selektivität und erbringen eine größere Produktvielfalt.¹⁶ Zur Untersuchung der Selektivität wurden von Atkins und Sligar die Aminosäuren Valin-247 und Valin-295 am aktiven Zentrum des Enzyms durch gezielte Mutation ausgetauscht. Aus dem selben Grund produzierten Fowler und seine Mitarbeiter eine P450_{cam}-Mutante, die in der Lage war, Diphenylmethan zu binden.¹⁷ Im Falle des P450_{ω-2} aus *Bacillus megaterium* wird die Hydroxylierung von ω-1, ω-2 und ω-3 Kohlenstoffatomen von Fettsäuren katalysiert. Außerdem werden von P450_{ω-2} auch ω-1, ω-2 und ω-3 Positionen von Alkoholen und Aminen, aber nicht die terminalen Methylgruppen von Substraten hydroxyliert.^{18,19} Dieses Enzym kann keine Alkane hydroxylieren, was eventuell auf den

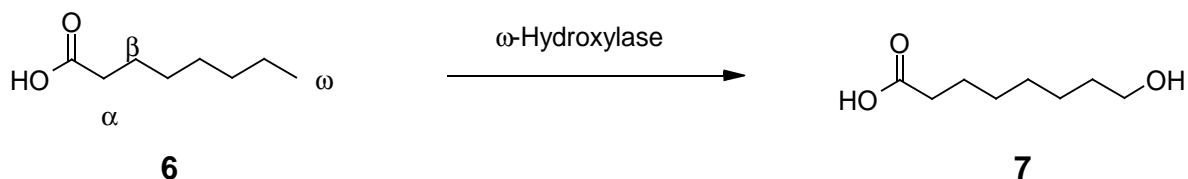
unterschiedlichen Bindungsenergien für primäre und sekundäre C-H-Bindungen beruht.²⁰

In höheren Organismen weisen die Enzyme, die in den Stoffwechsel der Fettsäuren eingebunden sind, eine hohe Regioselektivität auf. Ein gutes Beispiel ist die Hydroxylierung von unverzweigten,



Schema 2.3: Oxidation von Kampfer **4** zu 5-*exo*-Hydrokampfer **5**.

gesättigten Fettsäuren **6** (Schema 2.4).²¹ *In vivo* werden drei verschiedene Varianten von Oxidationen beobachtet, α -, β - und ω -Hydroxylierung. Diese drei Reaktionen werden von verschiedenen Enzymen an unterschiedlichen Orten durchgeführt. Die ω -Hydroxylase, die im Gegensatz zu P450 _{ω -2} in der Lage ist, terminale Methylgruppen zu hydroxylieren, katalysiert ausschließlich die Umsetzung von Fettsäuren zu endständig hydroxylierten Fettsäuren **7**.



Schema 2.4: ω -Hydroxylierung

3 Reaktionsmechanismen

Anhand der entstehenden Produkte ist gut erkennbar, wie sich die Verwendung eines Katalysators auf eine Reaktion auswirkt, aber über die ablaufenden Mechanismen ist in vielen Fällen wenig bekannt. Im folgenden werden einige ausgewählte Ansätze erläutert. Bei der Betrachtung des Reaktionsmechanismus von P450 und seinen Analoga gibt es zwei unterschiedliche Aspekte. Der erste ist die O₂-Aktivierung, eine Reaktion, die von der Natur leicht gehandhabt wird, die aber bei synthetischen Analoga große Probleme aufwirft. Sligar und seine Mitarbeiter entwickelten hierfür auf der Basis spezifischer Mutationen und kinetischer Lösungsmittelisotopeneffekte ein entsprechendes Modell (Abbildung 3.1).^{22,23}

Der zweite Aspekt betrifft die aktuelle Substratoxidation und die Reaktionen von hochoxidierten Metallintermediaten mit verschiedenen Kohlenwasserstoffen. Im Allgemeinen wird eine hochvalente Metalloxospezies als die aktive Spezies in Metalloporphyrin-katalysierten Oxidationen betrachtet, welche durch die Reaktion eines

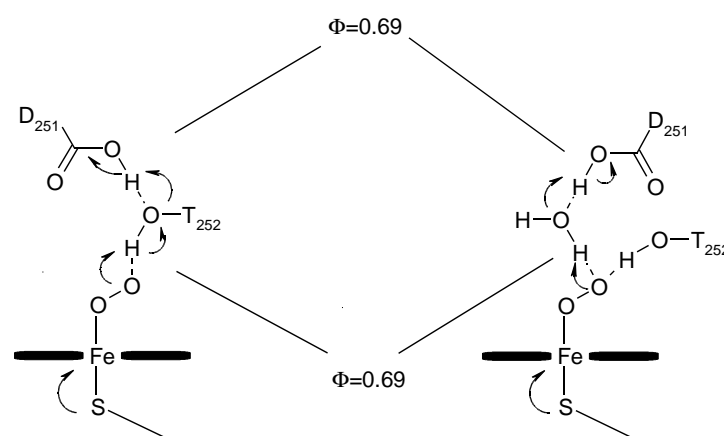
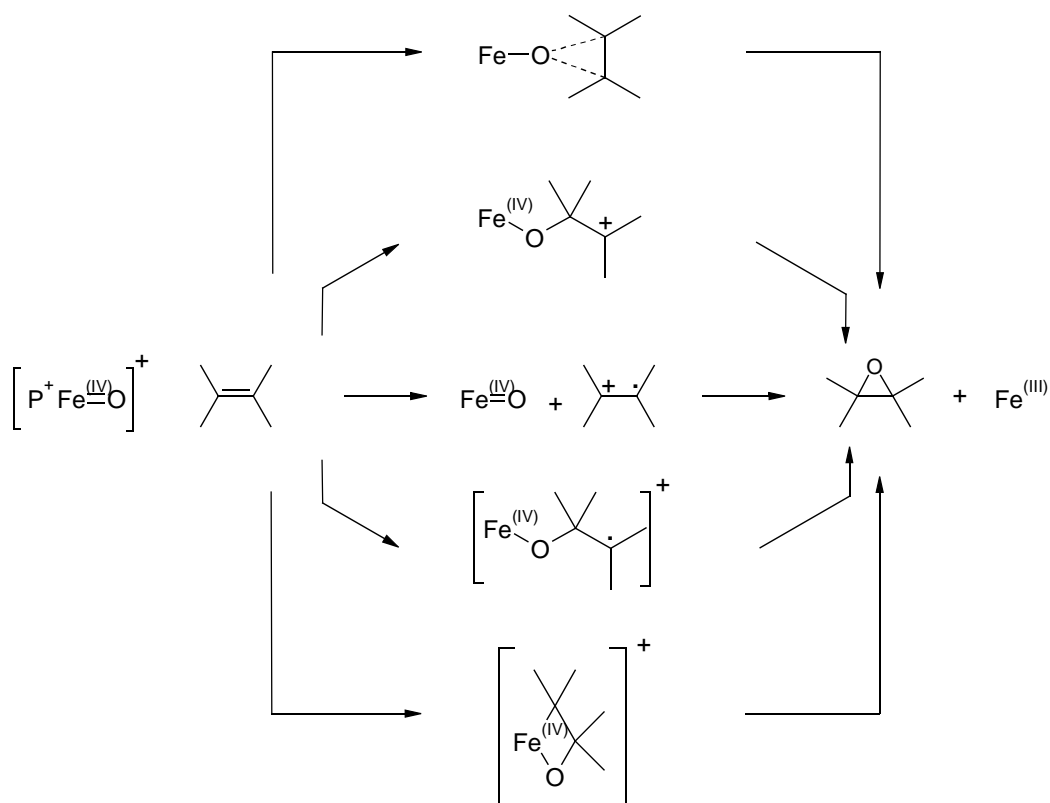


Abbildung 3.1: O₂-Aktivierung.

Metall(II)porphyrins mit einem Sauerstoffatom-Donator (z. B. Iodosylbenzol, Peroxosäuren etc.) generiert wird.

Für die Hydroxylierung von Kohlenwasserstoffen unter Metalloporphyrinkatalyse wurde von Groves und seinen Mitarbeitern ein „Rückbindungs-Mechanismus“ vorgeschlagen,^{24,25} der die Übertragung eines Sauerstoffatoms von einem Donator auf das Metalloporphyrin, gefolgt von der Bildung der hochvalenten Metalloxospezies umfasst. Die Hydroxylierung wird als eine radikalische Abspaltung eines Wasserstoffs aus dem Substrat angesehen, es kommt zur Ausbildung eines Metallhydroxyd-Komplexes und eines Substratradikals. Der Metallhydroxyd-Komplex transferiert dann die Hydroxylgruppe auf das Substrat. Dieser Mechanismus findet jedoch keine allgemeine Akzeptanz, so dass auch andere, weniger plausible Intermediate vorgeschlagen werden.²⁶

Weitere große Kontroversen ergeben sich bei Betrachtung des Mechanismus der Metalloporphyrin-katalysierten Epoxidierung von Olefinen.^{27,28,29} Beispielsweise wurden alleine für die Sauerstoffübertragung von einer hochvalenten Metalloxospezies an das Alken schon mehrere unterschiedliche Intermediate vorgebracht (Schema 3.1). Eine konzertierte Addition des Sauerstoffatoms von dem Metalloporphyrin auf die Doppelbindung erscheint als der bevorzugte Reaktionsverlauf. Untersuchungen bezüglich der Formselektivität haben gezeigt, dass wirklich multiple Wege in diesen Oxidationsreaktionen möglich sind, wodurch der Mangel an Konsens bei der Frage des Mechanismus eine Berechtigung erhält. Die Art des jeweiligen Übergangszustandes bleibt weitestgehend ungeklärt. Groves und Nemo unterbreiten den Vorschlag,³⁰ dass die bevorzugte Geometrie der Wechselwirkung zwischen Alken und Metalloxointermediat, basierend auf Orbitalwechselwirkungen „side-on“ sein sollte.



Schema 3.1: Sauerstoffübertragung auf ein Alken.

Diese „side-on“ Geometrie ist jedoch wahrscheinlich nicht die einzige Möglichkeit, da Epoxidierung auch mit sterisch anspruchsvollen Metalloporphyrinen und bei Substraten, die nicht in der Lage sind, sich der Metalloxospezies in einer „side-on“ Anordnung zu nähern, auftritt.^{31,32}

4 *In vitro* Modelle

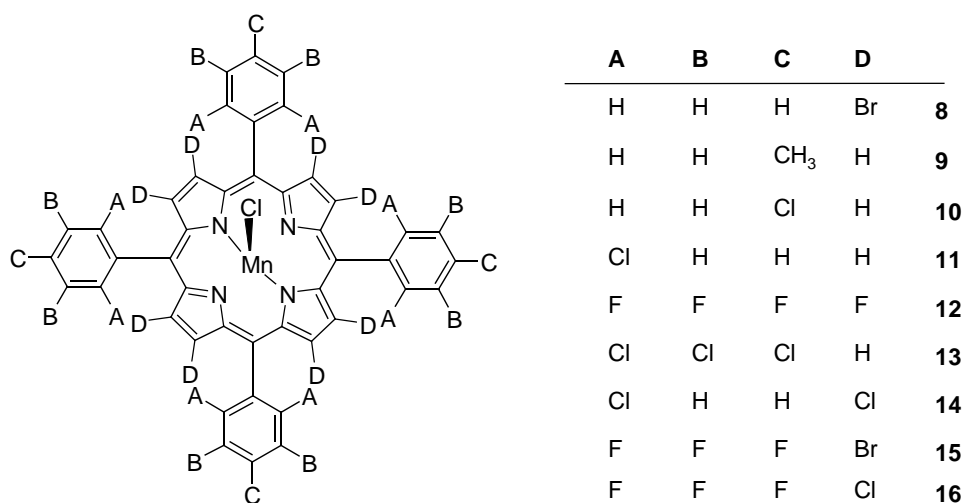
Bei Simulationen der Reaktivität von Hämproteinen werden vielfältige Metalloporphyrine für verschiedene Kohlenwasserstoffoxidationen mit unterschiedlichsten Sauerstoffdonatoren eingesetzt. Die Metalloporphyrine umfassen $Mn(III)$,^{33,34,35} $Fe(III)$,³⁶ $Ru(III)$ und $Cr(III)$ porphyrine. Bei Betrachtung von Umsatzraten und Effizienz sind generell $Mn(III)$ komplexe bevorzugt. Für Hydroxylierung und Epoxidierung kommen verstärkt $Mn(III)$, $Ru(III)$ oder $Fe(III)$ komplexe zum Einsatz. Auch Eisen(II)komplexe von vergleichsweise simplen Porphyrinen oder einige Ruthenium(II)porphyrine³⁷ erweisen sich als effektive Katalysatoren. Beispielsweise wurde für die Olefinierung aromatischer und aliphatischer Aldehyde von Woo

und Mitarbeitern (Tetraphenylporphyrinato)eisen(II) in Anwesenheit von Triphenylphosphin eingesetzt.^{38,39} Diese Reaktion zeigte eine hohe Selektivität (> 90 %) für das *E*-Isomer.

Die große Bandbreite der Oxidantien beinhaltet Iodosylbenzol,¹⁵ Hypochlorite,⁴⁰ Chlorbenzoesäuren,⁴¹ Hydroperoxide,^{42,43} N-oxide,⁴⁴ Ozon,^{45,46} Ascorbat^{47,48} und Kaliummonopersulfate.^{49,50} Auch Luftsauerstoff eignet sich als mildes Oxidationsmittel und wird ohne weitere Additive zur Oxidation von Kohlenwasserstoffen genutzt.⁵¹ Einige Arbeiten waren darauf ausgerichtet, verschiedene Reduktionsmittel (v.a. Borhydride) mit Sauerstoff einzusetzen, um eine Substratoxidation zu erzielen.⁵² Eines der ersten Oxidationsmittel, das zur Anwendung kam, war Iodosylbenzol. Es ist auch weiterhin in großem Umfang in Gebrauch, da es oft mechanistisch sauberer als die möglichen Alternativen reagiert.

Als Katalysatoren, vor allem im Bereich der asymmetrischen Epoxidierung wurden unterschiedliche Makrozyklen eingesetzt.⁵³ Porphyrine, vor allem solche mit elektronenziehenden Gruppen haben normalerweise aufgrund ihrer Stabilität einen großen Vorteil. Unter bestimmten Oxidationsbedingungen werden einfache Metalloporphyrine aber trotzdem zersetzt. Dann erfolgt ein oxidativer Abbau an der *meso*-Position, welcher *in vivo* für den Catabolismus von Häm eingesetzt wird.⁵⁴ Zur Darstellung robusterer Metalloporphyrine können sowohl sterische als auch elektronische Faktoren variiert werden. Der Einsatz von elektronenziehenden Substituenten (halogenierte und perhalogenierte Phenylringe) hat sich als erfolgversprechend erwiesen. Die Effekte, die durch eine sukzessive Halogenierung *meso*-ständiger Phenylringe und der β -Positionen erzielt werden können, wurden beispielsweise von Haber und Mitarbeitern, sowie von Lü et al. untersucht.^{16,36} Als Grundkörper diente dabei (Tetraphenylporphyrinato)mangan(III), welches mit unterschiedlichen Halogenen an mehreren Positionen substituiert wurde. In den Arbeiten von Haber wurde ein Ansteigen der katalytischen Aktivität bei Ansteigen des Redoxpotentials des Porphyrins beobachtet. Die gleiche Gruppe untersuchte auch die Auswirkung mehrerer axialer Liganden bei der Oxidation von Alkanen durch Luftsauerstoff.⁵⁵

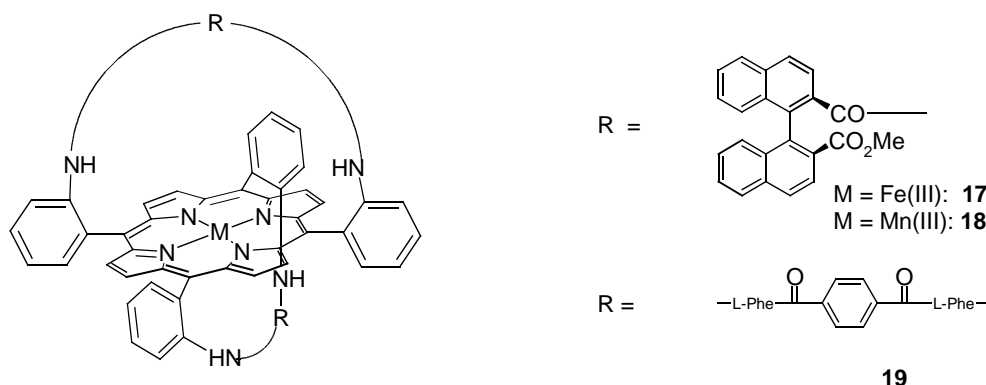
Sauerstoff wurde ebenfalls von Lü und Mitarbeitern als Oxidationsmittel gewählt. Ihre Arbeiten beinhalteten semiempirische Rechnungen und *ab initio*-Kalkulationen zur Aktivierung des Sauerstoffes auf der Katalysatoroberfläche.³⁶ Exemplarisch wird anhand dieser Rechnung ein entsprechendes mechanistisches Modell für die Sauerstoffaktivierung durch ein halogeniertes Tetraphenylporphyrin, das Fe(TPPF₂₀)Cl gezeigt. Ebenso wie die Halogenierung hat die sterische Abschirmung der *meso*-Position durch raumbeanspruchende Gruppen Resultate erbracht.



In der Praxis kann man die einzelnen Faktoren jedoch nicht vollständig getrennt betrachten, da beinahe alle Substituenten, welche die Elektronendichte beeinflussen, auch eine sterische Veränderung mit sich bringen.^{16,56}

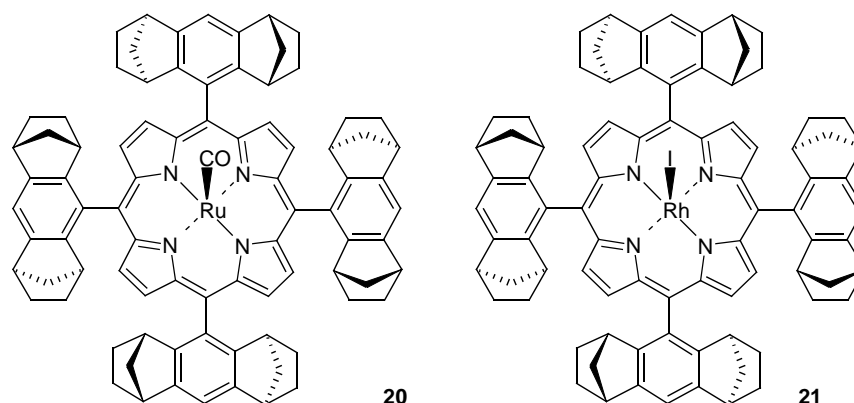
5 Synthesestrategien zur Nutzung sterischer Effekte

Zwei generelle Wege zur Schaffung regioselektiver Katalysatoren wurden eingeschlagen. Der erste Weg verwendet eine heterogene Umgebung zur Beschränkung der Substratorientierung, indem entweder ein Feststoff eingesetzt wird oder ein mikroheterogenes flüssig-flüssig System. So wurden von Zhang und seinen Mitarbeitern chirale Ruthenium(II)porphyrine in geordnete Molekularsiebe eingebracht und auf ihre Eignung als Katalysatoren für asymmetrische Alkenepoxidierungen untersucht.⁵⁷ Ebenfalls für die Epoxidierung von Alkenen wird von Brulé und de Miguel ein P450 Mimetikum beschrieben,³⁵ welches auf Merrifieldgel und Argogel immobilisiert ist. Eine andere Form der Immobilisierung auf Polyethylenglykol wird von Benaglia et al. thematisiert.⁵⁸ Bei dem immobilisierten Porphyrin handelt es sich allerdings nicht um ein Metalloporphyrin, sondern um die freie Base des Tetra-*p*-hydroxyphenylporphyrins. Dieses System wird als Promotor für Photooxidationen studiert. Mn(III)(TPP)Cl und der Mangan(III)komplex des Tetra-(2,6-dichlorphenyl)porphyrins **11** wurden von Heijnen et al. in Mizellen eingebracht.⁵⁹ Diese Systeme wurden erfolgreich als Epoxidierungskatalysatoren für Propen und 1-Okten eingesetzt. 2003 wurden von Li und Xia ebenfalls Ergebnisse zur Epoxidierung von Alkenen veröffentlicht.⁶⁰ Ihre Arbeiten behandeln den Einsatz eines Mangan(III)porphyrins in einer ionischen Flüssigkeit bei Raumtemperatur.



Der zweite Weg zur Nutzung sterischer Effekte befasst sich mit der Synthese homogener Katalysatoren, die eine Superstruktur besitzen. Diese sollte der Erkennung und der Bindung ankommender Substrate dienen oder zumindest ihre Orientierung limitieren. Für die asymmetrische Epoxidierung verschiedener Substrate haben sich einige superstrukturierte Porphyrine als sehr geeignet erwiesen. Auf diesem Gebiet wurde von Groves und seinen Mitarbeitern mit der Entwicklung von Metalloporphyrinkatalysatoren, die chirale Taschen besitzen, ein wichtiger Beitrag geleistet. Sie entwickelten den Eisen(III)komplex **16** eines sterisch gehinderten Porphyrins mit gewölbten Binaphthylsubstituenten (TBNAPP). Dieser Komplex wurde für die enantioselektive Hydroxylierung von Alkanen, die Oxidation von Sulfiden und die Epoxidierung von Alkenen eingesetzt.^{61,62} Dabei wies der Eisen(III)komplex teilweise hohe Enantioselektivität (bis zu 72 % *ee*) bei relativ niedrigen Ausbeuten (19 % bis 72 %) auf. Der entsprechende Mangan(III)komplex, Mn(TNAPP)Cl **17**, brachte hingegen Ausbeuten bis zu 98 %, ergab jedoch nur eine geringe Stereoselektivität (12-26 % *ee*). Die spätere Entwicklung eines chiral gewölbten Porphyrins mit (*S*)-Binaphthyl-*L*-alaninsträngen oberhalb beider Porphyrinseiten erhöhte die Ausbeute an (*R*)-Styroloxid auf mehr als 90 % *ee* (Iodosylbenzol als Oxidationsmittel).

Der Übergangszustand der Olefinepoxidierung mittels hochvalenter Metalloxospezies wurde durch die Koordination von Epoxiden an paramagnetische Kupferkomplexe untersucht. Aus diesen Betrachtungen ergab sich, dass das Enantiomer, welches besser in den chiralen Hohlraum passt, bevorzugt gebildet wird. Diese Schlussfolgerungen stimmen mit dem „Schlüssel-Schloss“-Mechanismus überein.⁶³ Von Mansuy und seinen Mitarbeitern wurden Chloro-eisen(III)komplexe von verschiedenen „picket-fence“ und „basket-handle“ Porphyrinen **18** für die selektive Epoxidierung von *para*-Chlorstyrol eingesetzt.⁶⁴ Diese Umsetzungen ergaben Ausbeuten von 35-50 % und Enantioselektivitäten von 12-50 % *ee*.



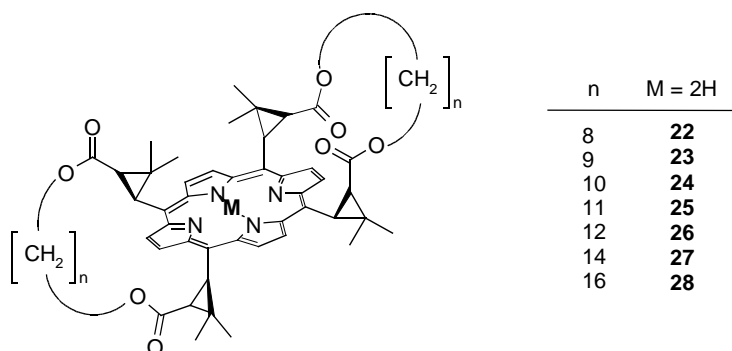
Natura et. al. verwandten Chloro-eisen(III)-Komplexe von zweifachverbrückten Porphyrinen als stereoselektive Epoxidierungskatalysatoren.⁶⁵ Bei diesen Verbindungen existieren zwei mögliche Isomere, gestaffelt und ekliptisch, die unterschiedliche Interaktionen mit dem prochiralen Substrat ermöglichen. In diesem Fall liegen die Enantioselektivitäten zwischen 11 % und 89 % *ee*. Aus diesen Resultaten konnte gefolgert werden, dass das zweifachverbrückte System (generiert aus Bitetralin) ein selektiverer Katalysator als das Binaphthyl-derivat ist. Dies beruht auf dem zusätzlichen sterischen Anspruch des Bitetralins.

D_4 symmetrische, chirale 5,10,15,20-Dimethanoanthracenylporphyrine (hydriert) wurden von Halterman und Jan entwickelt.⁶⁶ Der katalytische Einsatz dieser Porphyrine bei der Epoxidierung arenkonjugierter *cis*-Alkene brachte gute Ausbeuten mit moderaten Enantioselektivitäten (41 – 76 % *ee*). Die Verwendung von *trans*-Alkenen lieferte jedoch keine befriedigenden Resultate. Der gleiche Porphyrinrumpf wurde von Teng et al. eingesetzt.⁶⁷ Ihre Veröffentlichung aus dem Jahre 2003 basiert auf Ruthenium(III)-**19** und Rhodium(III)-Komplexen **20**, mit Kohlenmonoxid oder Iod als axialem Liganden. Collman und seine Mitarbeiter entwickelten eine Reihe von „picnic-basket“ Porphyrinen,^{68,69} bei denen der Rahmen leicht durch Kondensation von Aldehyden und Ketonen mit dem Threitol modifizierbar ist. Dadurch wird für spezifische Substrate die chirale Tasche optimiert. Die Epoxidierung von 1,2-Dihydronaphthalen unter Verwendung des Manganderivates des 1,2-Diphenoxyethanverbrückten Porphyrins ergab 88 % *ee*. Wie auch in einigen anderen Systemen ist die Turnoverrate relativ niedrig, da der Nachweis für signifikante Hydroxylierung der Superstruktur bereits nach ca. 100 Turnovers erbracht werden konnte.

Erkennbare Unterschiede bezüglich der Enantioselektivität können auch durch die Wahl des Oxidationsmittels ausgelöst werden: so ergab Iodosylbenzol die höchste Selektivität, mit

teilweise mehr als 88 % *ee*, wohingegen LiOCl oder *tert*-BuOOH nur sehr geringe Selektivitäten (10 % *ee*) erbrachten. Dies kann seine Ursachen in einer Oxidation des Porphyrinkörpers oder im Falle der niedrigen *ee*-Werte an einer Oxidation von Spezies, die nicht an das Metall gebunden sind, haben. In neueren Arbeiten aus der Arbeitsgruppe von Marchon wurden mit einem zweifachverbrückten Porphyrin *ee*-Werte zwischen 71 % und 81 % erhalten.⁷⁰

Aus früheren Arbeiten konnte nicht eindeutig geschlossen werden, ob eine asymmetrische Induktion bei der Epoxidierung auf konformellen oder sterischen Effekten beruhte.^{71,72} Daher wurden mehrere Porphyrine des Types **21-27** synthetisiert, die sich ausschließlich in der Länge der verbrückenden Ketten unterschieden. Ihre Mangan(III)komplexe wurden dann auf ihre Eignung als asymmetrisch wirkende Katalysatoren untersucht. Die Schlussfolgerung war, dass eine Verbiegung des Makrozyklus sich positiv auf die Stereoinduktion auswirkt. Diese Konformationsänderung des Gerüsts wurde in Falle der freien Basen anhand der ¹H-NMR-Signale der N-H-Protonen nachgewiesen. Aus allen diesen Überlegungen lässt sich folgern, dass eine Verringerung der Symmetrie am Porphyrin bis hin zur Asymmetrie eine entscheidende Verbesserung für die Enantioselektivität bringt.



6 Literatur

- ¹ M. Eissen, J. O. Metzger, E. Schmidt, U. Schneidewind, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 414-436.
- ² *Bioinorganic Chemistry*; I. Bertini, G. B. Gray, S. J. Lippard, J. S. Valentine, Eds.; University Science Books: Mill Valley, CA, 1994.
- ³ T. L. Poulos, S. T. Freer, R. A. Alden, S. L. Edwards, U. Skogland, K. Takio, B. Eriksson, N.-H. Xuong, T. Yonetani, J. Kraut, *J. Biol. Chem.* **1980**, *255*, 575-580.
- ⁴ B. C. Finzel, T. L. Poulos, J. Kraut, *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 13027-13036.
- ⁵ M. R. Murthay, T. J. Reid, A. Sicignano, N. Tanaka, M. G. Rossmann, *J. Mol. Biol.* **1981**, *152*, 465-499.
- ⁶ J. T. Groves, *Nature* **1997**, *389*, 329-330.
- ⁷ K. S. Suslick, T. J. Reinert, *J. Chem. Ed.* **1985**, *62*, 974-983.
- ⁸ D. Mansuy; P. Battioni in *Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations*; R. A. Sheldon, Ed.; Marcel Dekker: New York, 1994; p. 99-132.
- ⁹ T. L. Poulos, B. C. Finzel, I. C. Gunsalus, G. C. Wagner, J. Kraut, *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 16122-16130.
- ¹⁰ T. L. Poulos, B. C. Finzel, A. Howard, *J. Biochemistry* **1986**, *25*, 5314-5322.
- ¹¹ *Cytochrome P450: Structure Mechanism and Biochemistry*; P. R. Ortiz de Montellano, Ed.; Plenum Publishing: New York, 1986.
- ¹² R. E. White, M. J. Coon, *Annu. Rev. Biochem.* **1980**, *50*, 315-316.
- ¹³ S. G. Sligar; R. I. Murray in *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*; P. R. Ortiz de Montellano, Ed.; Plenum Publishing: New York, 1986, p. 429 ff.
- ¹⁴ R. S. Matson, R. A. Stein, A. J. Fulco, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, *97*, 955-961.
- ¹⁵ C. F. Jefcoat in *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*; P. R. Ortiz de Montellano, Ed.; Plenum Publishing: New York, 1986, p. 387.
- ¹⁶ W. H. Atkins, S. G. Sligar, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2715-2717.
- ¹⁷ S. M. Fowler, P. A. England, A. C. G. Westlake, D. R. Rouch, D. P. Nickerson, C. J. Blunt, *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2761-2762.
- ¹⁸ R. S. Matson, R. A. Stein, A. J. Fulco, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, *97*, 955-961.
- ¹⁹ R. T. Ruettinger, A. J. Fulco, *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 5728-5734.
- ²⁰ Y. Miura, A. J. Fulco, *Biochim. Biophys. Acta* **1975**, *388*, 305-317.
- ²¹ *Fatty Acid Metabolism and Its Regulation*; S. Numa, Ed.; Elsevier Biomedical: Amsterdam, 1984.
- ²² J. Aikens, S. G. Sligar, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1143-1144.
- ²³ M. Vidakovic, S. G. Sligar, H. Y. Li, T. L. Poulos, *Biochemistry*, **1998**, *37*, 9211-9219.
- ²⁴ J. T. Groves, W. J. Kruper Jr., R. C. Haushalter, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6375-6377.
- ²⁵ J. T. Groves; Y. Z. Han in *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*; P. Ortiz de Montellano, Ed.; Pergamon Press: New York, 1995, p. 1-45.
- ²⁶ D. H. R. Barton, *J. Mol. Catal. A, Chem.* **1997**, *117*, 3-7.
- ²⁷ T. G. Traylor, C. Kim, J. L. Richards, F. Xu, C. L. Perrin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3468-3474.
- ²⁸ D. Ostovic; G.-X. He; T. C. Bruice in *Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations*; R. A. Sheldon, Ed.; Marcel Dekker: New York, 1994, p. 29-68.
- ²⁹ G. A. Mirafzal, T. Kim, J. Liu, N. L. Bauld, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10968-10969.

-
- ³⁰ J. T. Groves, T. E. Nemo, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5786-5791.
- ³¹ T. G. Traylor, A. R. Mikszal, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7443-7448.
- ³² G.-X. He, H.-Y. Mei, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5644-5650.
- ³³ Z. Tong, T. Shichi, K. Takagi, *Material Lett.* **2003**, *57*, 2258-2261.
- ³⁴ J. Haber, L. Matachowski, K. Pamin, J. Poltowicz, *J. Mol. Catal. A*, **2003**, *198*, 215-221.
- ³⁵ E. Brulé, Y. R. De Miguel, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8555-8558.
- ³⁶ Q. Lü, R. Yu, G. Shen, *J. Mol. Catal. A*, **2003**, *198*, 9-22.
- ³⁷ O. Fujimura, T. Honma, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 625-626.
- ³⁸ G. A. Mirafzal, G. Cheng, L. K. Woo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 176-177.
- ³⁹ G. Cheng, G. A. Mirafzal, L. K. Woo, *Organometallics* **2003**, *22*, 1468-1474.
- ⁴⁰ I. Tabushi, N. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *38*, 3681-3684.
- ⁴¹ L. Yuan, T. C. Bruice, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 987-988.
- ⁴² D. Mansuy, J. F. Bartoli, J. C. Chottard, M. Lange, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 909-910.
- ⁴³ D. Mansuy, J. F. Bartoli, M. Momenteau, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2781-2784.
- ⁴⁴ P. Shannon, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4580-4582.
- ⁴⁵ P. S. Bailey, *Chem. Rev.* **1958**, *58*, 925-1010.
- ⁴⁶ R. Criegge, H. Korber, *Adv. Chem. Ser.* 1972, *112*, 22-34.
- ⁴⁷ D. Mansuy, M. Fontecave, J. F. Bartoli, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 253-254.
- ⁴⁸ M. Fontecave, D. Mansuy, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4297-4311.
- ⁴⁹ P. Hoffmann, A. Robert, B. Meunier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1982**, *129*, 85-97.
- ⁵⁰ B. De Porter, M. Ricci, B. Meunier, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4459-4462.
- ⁵¹ C. Guo, Q. Peng, Q. Liu, G. Jiang, *J. Mol. Catal. A*, **2003**, *193*, 295-302.
- ⁵² I. Tabushi, N. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6456-6458.
- ⁵³ K. Srinivasan, P. Michaud, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2309-2320.
- ⁵⁴ J. D. Rawn Ed. *Proteins, Energy, and Metabolism*; Neil Patterson: Burlington, 1989, p. 662.
- ⁵⁵ J. Haber, L. Matachowski, K. Pamin, J. Poltowicz, *J. Mol. Catal. A* **2000**, *162*, 105-109.
- ⁵⁶ A. Khenkin, O. Koifman, A. Semeikin, A. Shilov, A. Shteinman, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4247-4248.
- ⁵⁷ J.-L. Zhang, Y.-L. Liu, C.-M. Che, *Chem. Comm.* **2002**, 2906-2907.
- ⁵⁸ M. Benaglia, T. Danelli, F. Fabris, D. Sperandio, G. Pozzi, *Org. Lett.* **2002**, *24*, 4229-4232.
- ⁵⁹ J. H. M. Heijnen, V. G. de Bruijn, L. J. P. van den Broecke, J. T. F. Keurentjes, *Chem. Eng. Process.* **2003**, *42*, 223-230.
- ⁶⁰ Z. Li, C.-G. Xia, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2069-2071.
- ⁶¹ J. Groves, R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5791-5796.
- ⁶² J. T. Groves, P. Viski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8537-8538.
- ⁶³ J. T. Groves, S. J. Crowley, K. V. Shalyaev, *Chirality* **1998**, *10*, 106-119.
- ⁶⁴ D. Mansuy, P. Battioni, J.-P. Renaud, P. Guerin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 155-156.
- ⁶⁵ Y. Naratura, F. Tani, N. Ishihara, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6865-6872.
- ⁶⁶ R. L. Halterman, S.-T. Jan, *Org. Chem.* **1991**, *56*, 5253-5254.
- ⁶⁷ P.-F. Teng, T.-S. Lai, H.-L. Kwong, C.-M. Che, *Tetrahedron Asym.* **2003**, *14*, 837-844.
- ⁶⁸ J. P. Collman, V. J. Lee, X. Zhang, J. A. Ibers, J. I. Braunman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3834-3835.

-
- ⁶⁹ J. P. Collman, V. J. Lee, C. J. Kellen-Yuen, X. Zhang, J. A. Ibers, J. I. Braunman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 692- 703.
- ⁷⁰ S. Gazeau, J. Pécaut, R. Haddad, J. S. Shelnut, J.-C. Marchon, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2956-2960.
- ⁷¹ C. Pérollier, J. Pécaut, R. Ramasseul, J.-C. Marchon, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3758-3759.
- ⁷² S. Gazeau, J. Pécaut, J.-C. Marchon, *Chem. Commun.* **2001**, 1644-1645.