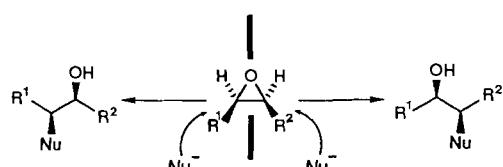


HIGHLIGHTS

meso-Epoxide in der asymmetrischen Synthese: enantioselektive Öffnung durch Nucleophile in Gegenwart von chiralen Lewis-Säuren

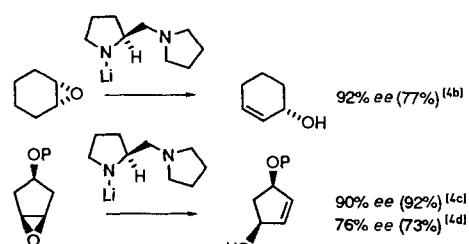
Von Ian Paterson* und David J. Berrisford

Seit der zukunftsträchtigen Entdeckung^[1] der durch Titan(IV)-isopropoxid und Tartratester katalysierten asymmetrischen Epoxidierung von Allylalkoholen ist schon wieder mehr als ein Jahrzehnt vergangen. Diese Umwandlung ist aufgrund einer Reihe von Faktoren äußerst nützlich, nicht zuletzt aufgrund der Möglichkeiten die nucleophilen Substitutionen (Öffnungsreaktionen) an den entstehenden Epoxyalkoholen regio- und stereoselektiv durchzuführen. Eine Reaktionsfolge, bestehend aus asymmetrischer Epoxidierung, Epoxidöffnung und weiterer Funktionalisierung, bietet daher Zugang zu einer beeindruckenden Vielzahl von Zielverbindungen in enantiomerenreiner Form. Im Gegensatz zur enantioselektiven Epoxidierung von Allylalkoholen lässt die entsprechende Reaktion von nichtfunktionalisierten Alkenen^[2] noch zu wünschen übrig. Zur Zeit beschränkt sich die Auswahl geeigneter Substrate noch auf bestimmte *cis*-Alkene. Eine weniger verbreitete, aber dennoch sehr nützliche Strategie besteht in der enantioselektiven Öffnung^[3] von *meso*-Epoxiden durch achirale Nucleophile in Gegenwart chiraler Lewis-Säuren (Schema 1). Das Metallzentrum des



Schema 1. Enantioselektive Öffnung von *meso*-Epoxiden ($R^1 = R^2$).

Lewis-Säure-Katalysators oder -Reagens sollte das Epoxid-sauerstoffatom komplexieren und die Ligandenumgebung die Differenzierung der formal enantiotopen Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen des Epoxids durch ein achirales Nucleophil gestatten. Ein solcher Prozeß führt zu einer enantioselektiven Epoxidöffnung. Die Differenzierung enantiotoper Gruppen^[3] durch nicht-enzymatische asymmetrische Reaktionen ist noch immer relativ selten. Schema 2 zeigt einige Beispiele^[4] einer möglichen Differenzierung ohne Nu-

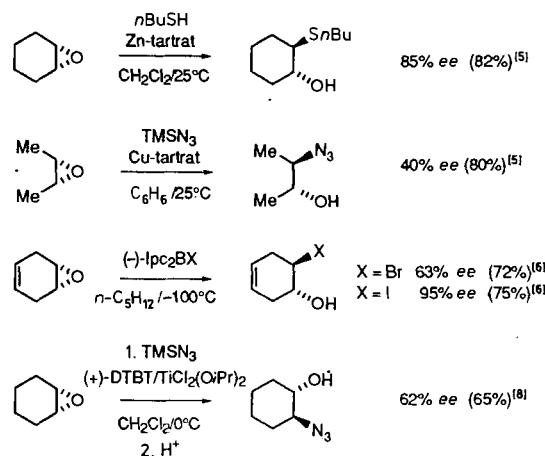


Schema 2. P = Si*i*BuMe₂.

[*] Dr. I. Paterson, D. J. Berrisford
University Chemical Laboratory
Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW (Großbritannien)

cleophil: Durch chirale Lithiumamid-Basen werden *meso*-Epoxide zu Allylalkoholen umgelagert.

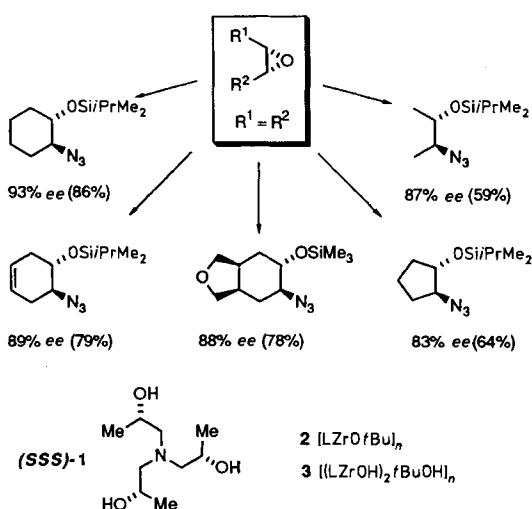
Die enantioselektive Öffnung von *meso*-Epoxiden durch Heteroatom-Nucleophile ist bereits untersucht worden. Schema 3 zeigt einige Beispiele. Zinktartrat (10 Mol-%) begünstigt die Öffnung von einfachen Epoxiden durch *n*-Butylthiol und Anilin mit guter Enantioselektivität^[5]. Kupfertartrat begünstigt die Reaktion von Trimethylsilylazid mit Epoxiden effektiver als Zinktartrat^[5]. Auch Diisopinocampheylborhalogenide^[6] zeigen eine vielversprechende asymmetrische Induktion bei der Reaktion mit Epoxiden zu β -Halogenhydrinen. Die Reagentien, die entweder von (+)-oder von (-)- α -Pinen abstammen, werden in stöchiometrischen Mengen bei sehr niedrigen Temperaturen verwendet. In bestimmten Fällen führt die Umkristallisation zu enantiomerenreinen Produkten. Die Kombination von verschiedenen Liganden mit Titanalkoxiden unter Verwendung von Trimethylsilylazid zur Epoxidöffnung ist bereits untersucht worden^[7,8]. Eine kürzlich vorgeschlagene Verbesserung^[8] besteht in der Kombination von TiCl₂(O*i*Pr)₂ mit dem sterisch anspruchsvollen Di-*tert*-butyltartrat. In Gegenwart von Trimethylsilylazid und 10 Mol-% des Titankatalysators ergibt Cyclohexenoxid das entsprechende β -Azidocyclohexanol mit 62 % ee.



Schema 3. TMS = Trimethylsilyl; Ipc = Isopinocampheyl; DTBT = Di-*tert*-butyltartrat.

Die durch W. A. Nugent bei DuPont kürzlich beschriebene Methode^[9] ist ein großer Fortschritt in diese Richtung (Schema 4). Eine neue chirale Zirconium-Lewis-Säure begünstigt die Reaktion von Trialkylsilylazid mit einer Reihe von *meso*-Epoxiden und ergibt die entsprechenden β -Azidoalkohole mit sehr guten Enantiomerenüberschüssen. Der Katalysator basiert auf Zirconium-*tert*-butoxid und dem vierzähligen *C*₃-symmetrischen Liganden **1**. Dieser Ligand ist aus käuflichen (wenn auch teuren) Ausgangsmaterialien – (*S*)-Propenoxid und (*S*)-1-Aminopropan-2-ol – mit hohem Diastereomerenüberschuss einfach herzustellen. Andere

Epoxid/Aminoalkohol-Kombinationen könnten verwendet werden, um andere Liganden mit C_3 -Symmetrie zu synthetisieren; auf diese Weise ließe sich die Reaktion für jedes Substrat optimieren. **1** ist einer der wenigen Liganden mit C_3 -Symmetrie^[10, 11], die für die asymmetrische Katalyse konzipiert, synthetisiert und erfolgreich angewendet worden sind. Möglicherweise lassen sich auch andere Reaktionen^[9] durch Metallkomplexe mit diesen oder verwandten chiralen Liganden katalysieren. Die Umsetzung von **1** mit $Zr(OtBu)_4$ bei Raumtemperatur ergibt unter Freisetzung von drei Äquivalenten *tert*-Butylalkohol den Komplex **2**. Kontrollierte Zugabe von Wasser zu **2** in THF führt zum Komplex **3**, der isoliert werden kann. Die Analyse zeigt, daß dieser Komplex 0.5 Äquivalente *tert*-Butylalkohol pro Äquivalent Zirconium enthält. Die spektroskopischen Eigenschaften von **3** sind komplex, und die genauen mechanistischen Details der Katalyse sind daher schwierig zu bestimmen. Die relativen Geschwindigkeiten der durch das Vorläufer-Zirconiumalkoxid und die neuen chiralen Komplexe, z.B. **3**, ermöglichten Reaktionen sind noch nicht veröffentlicht. Es wird interessant sein, die Geschwindigkeitsunterschiede zwischen den Titan- und den Zirconiumkomplexen mit gleichen Liganden zu studieren und den Effekt der Ligandenstruktur auf die Geschwindigkeit sowie die Enantioselektivität zu untersuchen.



Schema 4. Anwendungen des Zirconiumkomplexes **3** in der Synthese: Alle Reaktionen wurden in CH_2Cl_2 bei $0^\circ C$ oder Raumtemperatur (48 h) mit 1.04 Äquivalenten Trialkylsilylazid/2 Mol-% $CF_3CO_2SiMe_3$ /8 Mol-% **3** durchgeführt.

Zur Reaktion wird **3** (8 Mol-%) mit Trimethylsilyltrifluoracetat (2 Mol-%) und einem Trialkylsilylazid mit dem Epoxid-Substrat vereinigt. Die *ee*-Werte der resultierenden β -Azidoalkohole hängen vom sterischen Anspruch des nucleophilen Azids ab, wobei Isopropyldimethylsilylazid bes-

ser ist als Trimethylsilylazid. Trimethylsilylazid ist für die Enantioselektivität unentbehrlich. Die Reaktion ist einfach durchzuführen, und zwar entweder bei Raumtemperatur oder bei $0^\circ C$, und ergibt sehr gute Ausbeuten. Die Methode bietet einen schnellen Zugang zu *threo*-Aminoalkoholen. Sie hat ihre Grenzen bei stark gehinderten Epoxiden wie Cyclooctenoxid. Als nächster Schritt ist die Verwendung von anderen Nucleophilen, z.B. Trimethylsilylcyanid zu erwarten.

Die Arbeit von W. A. Nugent bezieht sich auf eine der wichtigsten Klassen von Epoxiden – symmetrisch substituierte *cis*-Epoxide. Vielleicht ist aber auch die kinetische Racematspaltung^[12] von *trans*-Epoxiden möglich. Eine der Herausforderungen nach der Entdeckung der asymmetrischen katalytischen Epoxidierung nicht-funktionalisierter Olefine ist das Problem der Regiokontrolle bei der Öffnung unsymmetrisch substituierter Epoxide. Die Öffnung von Epoxiden durch chirale Lewis-Säuren könnte hier vielleicht weiterhelfen, um zwischen „pseudo-enantiotopen“ (tatsächlich diastereotopen) Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen zu unterscheiden (Schema 1, $R^1 \neq R^2$); Voraussetzung ist, daß die Epoxidöffnung einer Substratkontrolle unterliegt.

Die Nugent-Reaktion verwendet – wie die asymmetrische Epoxidierung^[1] – ein Alkoxid eines frühen Übergangsmetalls als Vorläufer des Katalysators. Dies ist ein weiterer Beweis dafür, daß bei der Suche nach neuen Reagentien dieser Bereich des Periodensystems besonders fruchtbar ist.

- [1] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922; S. S. Woodard, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 106; M. G. Finn, K. B. Sharpless, *ibid.* **1991**, *113*, 113.
- [2] W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801; R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345; W. Zhang, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296. Siehe auch: C. Bolm, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 414; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 403.
- [3] Andere Beispiele für selektive, nichtenzymatische enantiotope Gruppentransformationen: *meso*-Anhydrid → Lacton: K. Osakada, M. Obana, T. Ikaria, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4297; Acetal → Enol: Y. Naruse, H. Yamamoto, *ibid.* **1986**, *27*, 1363; Y. Naruse, T. Esaki, H. Yamamoto, *ibid.* **1988**, *29*, 1417; asymmetrische Hydrierung von Epoxiden: A. S. C. Chan, J. P. Coleman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 535.
- [4] a) J. K. Whitesell, S. W. Felman, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 755; b) M. Asami, *Chem. Lett.*, **1984**, 829; c) M. Asami, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5803; d) S. K. Hendrie, J. Leonard, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3289; e) M. Asami, H. Kirihara, *Chem. Lett.* **1987**, 389.
- [5] H. Yamashita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1985**, 1643; H. Yamashita, *ibid.* **1987**, 525; *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1988**, *61*, 1213.
- [6] N. N. Joshi, M. Srebnik, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6246.
- [7] M. Enziane, K. I. Sutowardojo, D. Sinou, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, C7; C. Blandy, R. Choukroun, D. Gervais, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4189.
- [8] M. Hayashi, K. Kohmura, N. Oguni, *Synlett* **1991**, 774.
- [9] W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2768.
- [10] C. Bolm, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5101; C. Bolm, W. M. Davis, R. L. Halterman, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 882; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 835.
- [11] M. J. Burk, R. L. Harlow, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1511; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1462.
- [12] M. Asami, N. Kanemaki, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2125.