

$[\alpha]_D^{23} = +22.9$ ($c = 1.05$); cyclisches Carbonat, OD-H, 10% IPA/Hexan, 1 mL min⁻¹ [31.8 min (R), 35.4 min (S)].

1,4-Difluoranthrachinon 3: Eine Mischung aus 5.00 g (33.8 mmol) Phthalsäureanhydrid **2**, 18.0 g (135 mmol) AlCl₃ und 35 mL 1,4-Difluorbenzol wurde 48 h unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges 1,4-Difluorbenzol (ca. 25 mL) wurde durch Destillation entfernt, und 200 mL 1 N HCl (aq.) wurden langsam zugegeben. Die Mischung wurde einmal mit 300 mL CH₂Cl₂ und dreimal mit je 100 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden durch Filtration über Baumwolle getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in 20 mL CHCl₃ aufgenommen. Anschließend wurden 50 mL Hexan zugegeben und die Mischung erst auf 0°C, dann auf -20°C gekühlt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Er wurde mit 25 mL Polyphosphorsäure versetzt und die Mischung 2 h auf 130–140°C erwärmt. Die schwarze Mischung wurde auf ca. 200 g Eis gegossen. Man ließ unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Neutralisation mit festem K₂CO₃ extrahierte man die Mischung viermal mit je 100 mL CH₂Cl₂. Die vereinigten organischen Phasen wurden durch Filtration durch Baumwolle getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde mit CH₂Cl₂ als Eluent durch eine 5 × 10 cm große Fläche basischen Aluminiumoxids (Aktivitätsstufe I) filtriert. Danach wurde es durch Flash-Chromatographie (4 × 15 cm Fläche Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 2/1, dann 1/1) gereinigt. So wurden 3.31 g (13.5 mmol, 40%) 1,4-Difluoranthrachinon **3** als leicht gelber Feststoff erhalten. – Schmp.: 220–223°C; FT-IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3087$ (m), 3051 (w), 1683 (s), 1590 (m), 1472 (m), 1416 (m), 1335 (m), 1258 (s), 1171 (m), 722 (s), 567 (m) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.45$ –7.50 (m, 2H), 7.80 (dd, $J = 5.8$, 3.3 Hz, 2H), 8.24 (dd, $J = 5.8$, 3.3 Hz, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 121.6$, 124.6 (dd, ² J (C,F) = 20 Hz, ³ J (C,F) = 14 Hz), 127.0, 133.2, 134.3, 156.2 (dd, ¹ J (C,F) = 268 Hz, ⁴ J (C,F) = 4 Hz), 180.6; ¹⁹F-NMR (CDCl₃[CFCl₃], 375 MHz): $\delta = -180.4$ (t, $J \approx 7$ Hz); MS (FAB⁺/NBA/CsI) berechnet für C₁₄H₆F₂O₂ (MH⁺), 245.0414; gefunden, 245.0410.

1,4-Bis(dihydrochinidyl)anthrachinon (DHQD)₂AQN 1a: Eine Lösung von 3.35 g (10.25 mmol, 2.5 Äquiv.) Dihydrochinidin [13] in trockenem THF wurde auf -50°C gekühlt und mit 6.4 mL (10.25 mmol, 2.5 Äquiv.) einer 1.6 M Lösung von *n*BuLi in Hexan langsam versetzt (10 min) gegen Ende der Reaktion wird die Lösung leicht rot. Man ließ weitere 15 min rühren, erwärmte auf 0°C und gab dann 1.00 g (4.10 mmol) festes 1,4-Difluoranthrachinon **3** hinzu. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, 18 h gerührt, auf ca. 40°C erwärmt und für weitere 2 h gerührt. Es wurden 200 mL Ethylacetat zusammen mit 100 mL gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung zugegeben (bei größeren Ansätzen wurde zunächst das THF im Vakuum entfernt). Die wäßrige Phase wurde zweimal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (4 × 15 cm, CHCl₃ + 5% MeOH + 0.5% NH₄OH). Man erhielt 3.107 g (3.625 mmol, 88%) **1a** als gelben Feststoff. – Schmp.: 152–157°C; $[\alpha]_D^{23} = -487$ ($c = 1.10$, CHCl₃); UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 415$ nm ($\epsilon = 5260$), $\lambda_{\max} = 335$ nm ($\epsilon = 11030$); FT-IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2934$ (s), 2871 (m), 1669 (s), 1620 (m), 1508 (m), 1463 (m), 1260 (s), 1243 (s), 1030 (m) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0.84$ (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.25–1.77 (m, 14H), 2.41 (s, br., 2H), 2.40–2.81 (m, 8H), 3.24 (s, br., 2H), 3.92 (s, br., 5.87 (s, br., 2H), 6.65 (s, 2H), 7.36 (dd, $J = 9.4$, 2.2 Hz, 4H), 7.49 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 7.79 (dd, $J = 5.7$, 3.3 Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 8.22 (dd, $J = 5.8$, 3.3 Hz, 2H), 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 12.1$, 24.5, 26.5, 27.2, 37.8, 50.2, 51.0, 55.7, 60.3, 81.0 (br.), 100.7 (br.), 119.1 (br.), 120.4, 122.0, 123.4, 126.2, 126.5, 132.0, 133.3, 134.3, 143.0, 144.6, 147.6, 151.2, 158.0, 182.9; MS (FAB⁺/NBA/CsI) berechnet für C₃₄H₃₆O₆N₄ (MH⁺), 857.4278; gefunden, 857.4242.

1,4-Bis(dihydrochinidyl)anthrachinon (DHQ)₂AQN 1b: Die Verbindung wurde wie **1a** synthetisiert. Verwendete Chemikalien: 3.35 g (10.25 mmol, 2.5 Äquiv.) Dihydrochinidin [13], 6.4 mL (10.25 mmol, 2.5 Äquiv.) einer 1.6 M Lösung von *n*BuLi in Hexan, 1.00 g (4.10 mmol) 1,4-Difluoranthrachinon **3**, 2.967 g (3.462 mmol, 84%) **1b** wurde als gelber Feststoff erhalten. – Schmp.: 177–180°C; $[\alpha]_D^{23} = +579$ ($c = 1.18$, CHCl₃); FT-IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2954$ (m), 2931 (s), 2871 (m), 1669 (s), 1621 (m), 1509 (m), 1461 (m), 1262 (m), 1243 (s), 1005 (m) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0.80$ (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.14–1.44 (m, 8H), 1.59 (s, br., 2H), 1.92 (s, br., 2H), 2.05 (s, br., 2H), 2.35–2.61 (m, 6H), 3.05 (dd, $J = 13.4$, 10.0 Hz, 2H), 3.23 (s, br., 4H), 3.92 (s, 6H), 5.95 (s, br., 2H), 6.61 (s, br., 2H), 7.32 (s, br., 2H), 7.37 (dd, $J = 9.2$, 2.5 Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.79 (dd, $J = 5.7$, 3.3 Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.28 (dd, $J = 5.7$, 3.3 Hz, 2H), 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 12.1$, 20.9, 25.6, 27.7, 27.8, 37.6, 43.5, 55.8, 58.9, 60.0, 80.4 (br.), 100.6 (br.), 118.7 (br.), 120.6, 122.0, 123.4, 126.2, 126.4, 132.1, 133.3, 134.3, 142.8, 144.6, 147.6, 151.0, 158.2, 182.7; MS (FAB⁺/NBA/CsI) berechnet für C₃₄H₃₆O₆N₄ (MCs⁺), 989.3254; gefunden, 989.3286.

Eingegangen am 28. August 1995 [Z8348]

Stichworte: Asymmetrische Dihydroxylierungen · Chirale Liganden · Chinchonaalkaloide · Katalyse · Osmiumverbindungen

- [1] Übersichten zur asymmetrischen Dihydroxylierung: a) H. C. Kolb, M. S. Van-Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483; b) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 227–272.

- [2] a) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768; b) W. Amberg, Y. L. Bennani, R. K. Chadha, G. A. Crispino, W. D. Davis, J. Hartung, K.-S. Jeong, Y. Ogino, T. Shibata, K. B. Sharpless, *ibid.* **1993**, *58*, 844.
[3] H. Becker, S. B. King, M. Taniguchi, K. P. M. Vanhessche, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3940–3941.
[4] G. A. Crispino, K.-S. Jeong, H. C. Kolb, Z.-M. Wang, D. Xu, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3785–3786.
[5] L. Wang, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7568–7570.
[6] A. P. Krapcho, Z. Getahun, *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 907–910.
[7] Größere Mengen 1,4-Difluoranthrachinon **3** lassen sich leichter, wie in Lit. [6] beschrieben, durch eine Chlorierung/Fluorierung von Leucochinizarin synthetisieren.
[8] Der *ee*-Wert des Diols aus Allylsotylat (Tabelle 1, Nr. 5) kann durch einmaliges Umkristallisieren aus Methanol auf 94% erhöht werden.
[9] Übersicht über nichtracemisches Glycidol und verwandte Verbindungen: R. M. Hanson *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 437–475.
[10] Verwendet man von Chinidin oder Chinin abstammende Liganden so sind die operativen Liganden die korrespondierenden Tetraole.
[11] Die Reaktionen pseudo-erster-Ordnung wurden in *t*BuOH bei 25°C mit einer OsO₄-Olefin- und Ligandenkonzentration von 0.0002 M, 0.002 M bzw. 0.002 M durchgeführt und die Geschwindigkeitskonstanten durch die Verfolgung der Bildung des Osmatesters bei $\lambda = 680$ nm mit einem Cary-4-Spectrophotometer bestimmt. Ihre Werte sind: (DHQD)₂PHAL/1-Decen: 0.95×10^{-2} s⁻¹; (DHQD)₂AQN/1-Decen: 1.10×10^{-2} s⁻¹; (DHQD)₂PHAL/Styrol: 3.30×10^{-2} s⁻¹; (DHQD)₂AQN/Styrol: 1.03×10^{-2} s⁻¹.
[12] Die kürzlich beschriebenen DPP-Liganden liefern bis heute für die AD-Reaktion von Olefinen mit aromatischen Substituenten die besten Ergebnisse. Siehe auch Lit. [3].
[13] Dihydrochinidin und Dihydrochinin wurden aus dem Hydrochlorid oder Hydrobromid so erhalten, wie im "Supplementary Material" zu Lit. [2a] beschrieben. Die Liganden sind bei der Firma Aldrich erhältlich.

Katalytische asymmetrische Aminohydroxylierung (AA) von Olefinen**

Guigen Li, Han-Ting Chang und
K. Barry Sharpless*

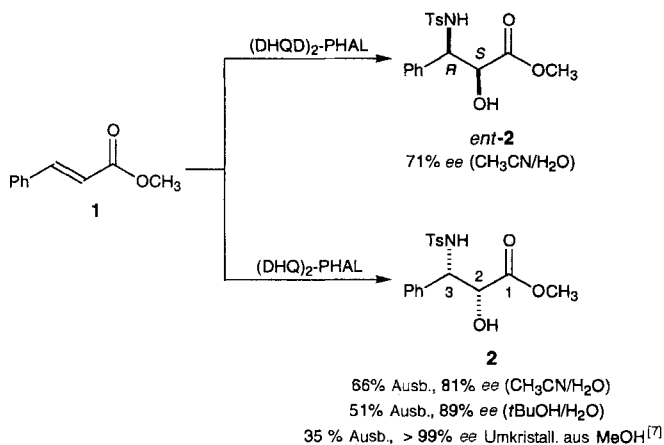
In memoriam Félix Serratosa

Die β -Hydroxyaminogruppe tritt in biologisch aktiven Molekülen häufig auf. Wir konnten nun diese wichtige Einheit direkt aus Olefinen enantiomerenangereichert synthetisieren. Dieser neue, osmiumkatalysierte, asymmetrische Prozeß sei beispielhaft an der Synthese der Enantiomere der Taxolseitenkette, **2** und *ent-2*, aus Zimtsäuremethylester **1** erläutert (Schema 1).

Die katalytische asymmetrische Aminohydroxylierung (AA) ist offensichtlich eine der katalytischen asymmetrischen Dihydroxylierung (AD) nahe verwandte Reaktion^[1]. Tatsächlich

[*] Prof. K. B. Sharpless, Dr. G. Li, H.-T. Chang
Department of Chemistry
The Scripps Research Institute
10666 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-7562
E-mail: sharpless@scripps.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (CHE-9296055), den National Institutes of Health (GM 28384), PPG Industries, Sepracor Inc. und den Merck Research Laboratories gefördert. – Wir danken Dr. Pui Tong Ho für hilfreiche Diskussionen. K. B. S. ist Prof. Tohru Fukuyama (Rice University, Houston) für die Mitteilung über die Entdeckung der Deblockierung von Sulfonamiden [8] und seine großzügige Ermunterung, diese in unseren bereits beschriebenen osmium- [5] und selenkatalysierten Reaktionen [9] zu verwenden, zu großem Dank verpflichtet. Die Beherrschung seines Rates führte uns zu den lange gesuchten und nun unverhofft gefundenen Bedingungen für die katalytische AA-Reaktion.



Schema 1. K₂OsO₂(OH)₂, 4%; (DHQ)₂-PHAL oder (DHQD)₂-PHAL, 5%; TsNClNa · 3 H₂O, 3 Äquiv.; CH₃CN/H₂O oder tBuOH/H₂O, v/v = 1:1; Raumtemperatur, 3 h, 0.07 M bezüglich Olefin. (DHQ)₂-PHAL und (DHQD)₂-PHAL: siehe voranstehende Zuschrift.

wurde die *stöchiometrische* Variante erstmals 1980 als Fußnote im ersten Bericht über die stöchiometrische asymmetrische Dihydroxylierung erwähnt^[2]. Die Untersuchung der AD- und AA-Reaktion, die beide zunächst nur stöchiometrisch möglich waren, wurde zurückgestellt, als wir, ebenfalls 1980, die titankatalysierte asymmetrische Epoxidierung (AE) entdeckten^[3]. Nachdem wir 1987 Bedingungen für die *katalytische* AD-Reaktion gefunden hatten^[1a], haben wir seitdem versucht, auch die AA-Reaktion katalytisch zu gestalten. Der Erfolg war gering^[4],

bis vor kurzem Änderungen der Reaktionsbedingungen dazu führten, daß der Katalysezyklus ausreichend schnell verläuft. Der neue Prozeß ist ansonsten eine einfache Kombination der Phthalazinliganden der AD-Reaktion mit der alten, aber effizienten, osmiumkatalysierten Aminohydroxylierung der siebziger Jahre^[5]. Die Alkaloidliganden verursachen zum einen die asymmetrische Induktion und zum anderen eine deutliche Erhöhung der Regioselektivität. In der frühen Studie, in der Zimtsäuremethylester **1** ohne Zusatz eines Liganden verwendet wurde^[5a], konnten das C3-Sulfonamid-Isomer **2** und dessen C2-Regioisomer im Verhältnis 2:1 erhalten werden. Mit dem jetzt vorliegenden System konnte dieses Verhältnis auf ≥5:1 verbessert werden^[6]. Crotonsäureethylester (Tabelle 1, Nr. 2) profitiert von demselben Ligandeneffekt (siehe Lit.^[5b]). Ein weiterer positiver Effekt des Liganden besteht darin, die Bildung des Diols als Nebenprodukt zu unterdrücken, welches in Abwesenheit des Liganden in hohem Maß entsteht.

Tabelle 1 zeigt, daß das Verfahren in seiner jetzigen Form nur zu moderaten Enantioselektivitäten (*ee* = 33–81%) führt. Dies war allerdings am Anfang bei der katalytischen AD-Reaktion nicht viel besser (*ee* = 20–88%)^[1a], und dieser neue Prozeß bietet für Optimierungen beträchtlich mehr Parameter. Aber schon die vorliegenden Ergebnisse sind nützlich, da Hydroxysulfonamide häufig hochkristallin anfallen, so daß sie normalerweise durch Umkristallisieren enantiomerenrein erhalten werden können. Dies gilt für das Derivat der Taxolseitenkette, **2**, das – nach Deblockierung durch Behandlung mit 33% HBr in Essigsäure (10 h, 75 °C) – zur enantiomerenreinen α-Hydroxy-β-aminosäure in 77% Ausbeute führt^[7]. Das Toluolsulfonamid-derivat **2** übersteht diese stark sauren Bedingungen unbeschadet.

Tabelle 1. Katalytische asymmetrische Aminohydroxylierung in CH₃CN/H₂O (1:1); siehe *Experimentelles*, Verfahren 1.

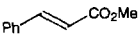
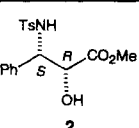
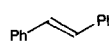
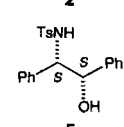
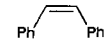
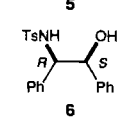
Nr.	Substrat	Produkt [a]	<i>ee</i> -Werte [%]		Ausb. [%]	<i>t</i> [h]	Schmp. [°C] [b]	[α] _D ²⁵ [b]
			(DHQ) ₂ -PHAL [b]	(DHQD) ₂ -PHAL [c]				
1			81 (99)	71	64	3	154–155	+19.8 (<i>c</i> = 0.50)
2			74	60	52	1.5	Öl	–20.3 (<i>c</i> = 1.25)
3			77 (93)	53	65	3	140–141	–7.9 (<i>c</i> = 0.63)
4 [d]			62 (99)	50	52	14	167–168	–15.9 (<i>c</i> = 0.43)
5			33 (99)	48	48	3	227–228	+53.0 (<i>c</i> = 0.11)
6			45 (99)	36	64	6	117–119	+1.8 (<i>c</i> = 0.60)

[a] Alle absoluten Konfigurationen sind bestimmt worden (siehe *Experimentelles*). [b] Werte in Klammern sind *ee*-Werte, die nach Umkristallisieren aus Methanol erhalten wurden (in manchen Fällen [7] wird die Mutterlauge mit einem Enantiomer angereichert, wenn bevorzugt das Racemat kristallisiert); die Schmelzpunkte und die Drehwerte (gemessen in 95proz. Ethanol) sind für die Proben mit den höchsten *ee*-Werten in der Spalte von Tabelle 1 angegeben, die sich auf (DHQ)₂-PHAL bezieht. [c] Die *ee*-Werte in dieser Spalte gelten für die Produkte, die zu den in der Produkt-Spalte aufgeführten enantiomeren sind. [d] CH₃CN/H₂O (4:3) wurde als Lösungsmittel verwendet.

det, was für viele andere Verbindungen nicht zutreffen würde. Tatsächlich stellen die immer wiederkehrenden Probleme, die mit der Deblockierung von Sulfonamiden einhergehen, eine ernste Schwierigkeit für den AA-Prozeß dar. Glücklicherweise hat die Gruppe um T. Fukuyama kürzlich einen Durchbruch erzielt^[8], der den Sulfonamidschutz für Aminogruppen besonders attraktiv macht^[9–11]. In jedem Fall zeigt die erfolgreiche Anwendung saurer Bedingungen, die auch bei der Deblockierung des Seitenkettenvorläufers von Taxol erfolgreich waren, daß mehr Moleküle als zuvor angenommen die alte drastische Methode der Hydrolyse aromatischer Sulfonamide tolerieren könnten.

Erste Erfahrungen wurden weitgehend mit dem Lösungsmittelgemisch $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ gesammelt (Verfahren 1, Tabelle 1), $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ ist aber ebenso ein gutes Lösungsmittelsystem (Verfahren 2, Tabelle 2), und es empfiehlt sich, den Lösungsmiteleinfluß bei jedem neuen Substrat zu untersuchen. Bei den in Tabelle 2 aufgeführten Beispielen sind die Produkte in

Tabelle 2. Katalytische asymmetrische Aminohydroxylierung in $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1); siehe Experimentelles, Verfahren 2.

Substrat	Produkt	<i>ee</i> -Werte [%] (DHQ) ₂ -PHAL	Ausb. [%]	<i>t</i> [h]
	 2	82 (89 [a])	60 (51 [a])	3
	 5	64 (99 [b])	78 (50 [b])	3
	 6	50	57	2.5

[a] Die eine Hälfte des Olefins wurde vor Reaktionsbeginn, die andere nach einer Stunde in Portionen innerhalb 45 min zugegeben. [b] Das in geringerer Menge entstehende Enantiomer wurde durch zweimaliges Behandeln mit Ethylacetat vollständig entfernt, so daß die enantiomerenreine Verbindung (*S,S*)-**5** in 50 % Ausbeute erhalten werden konnte.

$t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ unlöslich, und im Falle von *trans*-Stilben gilt dies auch für das Edukt. Für diese Fälle beziehen sich die angegebenen Ausbeuten und *ee*-Werte auf die durch direkte Filtration der Reaktionslösung isolierten Produkte (keine Aufarbeitung, keine Reduktion mit Sulfit). Die Produkte sind NMR-Spektren und HPL-Chromatogrammen zufolge fast rein. Ein weiterer Vorteil dieser Methode liegt darin, daß das ebenfalls entstehende Toluolsulfonamid in der Mutterlauge verbleibt. Bei Verfahren 1 kann die Entfernung des überschüssigen TsNH_2 schwierig sein.

Studien zum Mechanismus der AA-Reaktion werden derzeit durchgeführt, und es gibt Anzeichen dafür^[12], daß es, ähnlich wie bei der AD-Reaktion, bei der *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) das Oxidationsmittel ist^[13], mehr als einen Katalysezyklus gibt. Gegenwärtig scheuen wir weitere Spekulationen über den Mechanismus, wollen aber vier Fakten noch einmal erwähnen: 1) Die AA-Reaktion ist offenbar die asymmetrische Version der vor zwanzig Jahren entdeckten katalytischen Aminohydroxylierung^[5a]; 2) der Ligand unterdrückt die Bildung des

Diolnebenproduktes; 3) der Ligand induziert nicht nur die Enantioselektivitäten, er beschleunigt in manchen Fällen auch den Katalysezyklus [ligandenbeschleunigte Katalyse (ligand-accelerated-catalysis, LAC)]^[14]^[15]; 4) der Ligand beeinflusst die Regioselektivität, manchmal sogar stark. Letztgenannter Effekt ist bei ungesättigten Carbonylverbindungen wie Zimt- oder Crotonsäureestern (Nr. 1 und 2 in Tabelle 1) sehr willkommen, da hier der Ligand das Stickstoffzentrum an das β -Kohlenstoffatom dirigiert, so daß eine Klasse von Aminosäuren entsteht (z.B. **2** bzw. **3**), die für die Synthese von Peptidmimetica nützlich ist.

Zwei überraschende Charakteristika des AA-Prozesses sind: 1) Sogar sehr elektronenarme Olefine, wie Dimethylfumarat (Tabelle 1, Nr. 3), reagieren schnell und mit guten *ee*-Werten^[16]; Dimethylfumarat reagiert bei der AD-Reaktion mit einem *ee*-Wert <40% besonders langsam; 2) *cis*-disubstituierte Olefine scheinen erfolversprechende Substrate zu sein, ja sogar symmetrische Verbindungen, die in der AD-Reaktion natürlich zu achiralen *meso*-Verbindungen reagieren. Obwohl die Enantioselektivitäten bei *cis*-Stilben und Cyclohexen (Tabelle 1, Nr. 5 bzw. 6) niedrig sind, konnten heterocyclische *cis*-Olefine in der AA-Reaktion mit *ee*-Werten größer 77% umgesetzt werden^[17].

Bei den hier untersuchten *trans*-disubstituierten Olefinen folgt die Seitendifferenzierung der der AD-Reaktion. Zeichnet man das Olefin so wie in Schema 1, führt die Reaktion mit (DHQD)₂-PHAL zur Addition auf der β -Seite, während bei Reaktion mit (DHQ)₂-PHAL auf der α -Seite addiert wird. Bei *trans*-Olefinen ergeben die Liganden der DHQ-Serie die höheren *ee*-Werte (Nr. 1–4 in Tabelle 1), bezüglich der AD-Reaktion sind die Verhältnisse also umgekehrt^[1]. Ein weiterer Trend, der zu unseren gegenwärtigen Vorstellungen zum Mechanismus^[18] paßt, ist, daß bei elektronisch unsymmetrischen Olefinen das Stickstoffzentrum an das Kohlenstoffatom gebunden wird, das sich am weitesten von der stärksten elektronenziehenden Gruppe entfernt befindet (Nr. 1 und 2 in Tabelle 1).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die asymmetrische Aminohydroxylierung (AA) von Olefinen nun ein effizienter katalytischer Prozeß ist. Jetzt gilt es, die Anwendungsbreite der AA-Reaktion zu untersuchen, wobei bereits klar ist, daß sie in Forschungslaboratorien ihren Platz findet. Die AA-Reaktion teilt mit der AD-Reaktion drei wünschenswerte Merkmale: Das erste ist Einfachheit. Die Reaktion verläuft sowohl bezüglich der Osmiumverbindung als auch bezüglich des chiralen Liganden katalytisch; die Reaktionen können bei Temperaturen nahe 25 °C mit käuflichen Reagentien durchgeführt werden, und weder Wasser noch Sauerstoff stören; häufig lassen sich die Reaktionsprodukte durch einfaches Filtrieren der Reaktionsmischung isolieren. Das zweite Merkmal ist die essentielle Natur der funktionellen Gruppen, die übertragen werden können: Unter neutralen Bedingungen und mit großer Verlässlichkeit geht ein Olefin eine *cis*-vicinale Addition zweier Heteroatome ein^[19]. Schließlich muß die Anwendungsbreite der Reaktion genannt werden; so wie die AD-Reaktion benötigt auch die AA-Reaktion keine weiteren, unterstützend wirkenden funktionellen Gruppen.

Experimentelles

Allgemeines: Alle Reagentien und Lösungsmittel wurden, wenn nicht anders vermerkt, kommerziell bezogen und direkt verwendet. Die Stöchiometrien wurden auf Grundlage der von den Herstellern angegebenen Reinheiten berechnet (*trans*-Stilben: 96%; Chloramin-T-trihydrat: 98%). $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ sollte malvenfarben (anstatt braunschwarz) und trocken sein, um die besten Ausbeuten und *ee*-Werte zu erzielen (die Hygroskopie des Salzes beeinflusst die Menge verfügbaren Osmiums). Alle neuen Verbindungen konnten mit spektroskopischen Methoden zufriedenstellend analysiert werden (¹H-NMR- und IR-Spektroskopie, Hochauflösungsmassenspektrometrie (HRMS)). Enantiomerenüberschüsse wurden HPL-chromatogra-

phisch mit Chiralcel-Säulen (Daicel Chemical Industries) und einem Isopropylalkohol/Hexan-Laufmittel (v/v) bestimmt; die Retentionszeit des Hauptenantionmers der Reaktion mit (DHQ)₂-PHAL ist in Kursivschrift angegeben. Die vicinalen Hydroxysulfonamide der AA-Reaktion mit dem chiralen (DHQ)₂-PHAL-Liganden wurden HPL-chromatographisch mit den Verbindungen bekannter absoluter Konfiguration korreliert.

Verfahren 1: (2*R*,3*S*)-Ethyl-*N*-(*p*-toluolsulfonyl)-3-amino-2-hydroxy-butanat **3**: Zu einer Lösung von (DHQ)₂-PHAL (0.11 g, 0.14 mmol, 5 Mol-%) in 20 mL Acetonitril und 20 mL Wasser in einem ausreichend großen Kolben oder einem anderen Gefäß wurden unter Rühren *trans*-Crotonsäureethylester (0.32 g, 2.8 mmol), Chloramin-T-trihydrat (2.42 g, 8.4 mmol, 3 Äquiv.) und K₂O₂(OH)₄ (41.6 mg, 0.112 mmol, 4 Mol-%) gegeben. Im Verlauf der Reaktion, die bei Raumtemperatur ca. 90 min dauert, verfärbte sich die Lösung von gelb nach schwach grün, tiefgrün und schließlich zurück zu gelb (bei Reaktion Nr. 3 in Tabelle 1 blieb die Lösung während der ganzen Reaktionszeit gelb). Nach Zugabe von wässrigem Natriumsulfat (1.0 g in 15 mL H₂O) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3 × 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und anschließend eingedampft, so daß das Rohprodukt, das auch das *p*-Toluolsulfonamid der Reduktion des überschüssigen Chloramin T enthält, erhalten werden konnte. Flash-Chromatographie (6:4:1 Hexan:CHCl₃:MeOH) dieses Produktes ergab **3** (52% Ausbeute, 74% ee) als klares Öl, das vor dem *p*-Toluolsulfonamid eluiert wurde. – Ersetzte man die 3 Äquiv. Chloramin T durch 1.5 Äquiv. Chloramin T und 1.5 Äquiv. Et₃NOAc, so erhielt man ähnliche Resultate bei verminderter Menge an *p*-Toluolsulfonamidnebenprodukt. Dies kann zu einer großen Vereinfachung der Produktisolierung führen, besonders dann, wenn das Produkt und das Nebenprodukt ähnliche Retentionszeiten haben. Nichtchromatographische Methoden zum Entfernen von TsNH₂ werden in einer anderen Veröffentlichung beschrieben werden.

Verfahren 2: (1*S*,2*S*)-*N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-2-amino-1,2-diphenylethanol **5**: Zu einer Lösung von (DHQ)₂-PHAL (2.20 g, 2.80 mmol, 5 Mol-%) in *t*BuOH (100 mL) und Wasser (100 mL) in einem 500-mL-Erlenmeyer- oder einem 500-mL-Rundkolben wurden in folgender Reihenfolge zugegeben: *trans*-Stilben (10.5 g, 56.0 mmol), Chloramin-T-trihydrat (48.4 g, 0.168 mol, 3.0 Äquiv.) und K₂O₂(OH)₄ (0.824 g, 2.24 mmol, 4 Mol-%). Der Kolben wurde in ein Wasserbad eingetaucht (ca. 25 °C) und das Gemisch 2.5 h gerührt. Während der Reaktion verfärbte sich der Ansatz von braun über tiefgrün nach gelb, wobei aus der Stilben- eine Hydroxysulfonamid-Suspension wurde. Das Produkt wurde durch Filtration isoliert, und der rohe Feststoff wurde einmal mit einem kalten (ca. 5 °C) 1:1-Gemisch aus *t*BuOH und H₂O (15 mL) gewaschen; Ausbeute an **5**: 16.1 g (78%, 64% ee, rein nach NMR-Spektroskopie und HPLC). Zweimaliges Behandeln des Produktes mit Ethylacetat (2 × 15 mL) bei Raumtemperatur in einem gesinterten Glasrichter ergab die enantiomerenreine Verbindung **5** (10.3 g, 50% Ausbeute, >99% ee, Schmp. 166–167 °C). Analoge Fest-fest-Verfahren für die AD-Reaktion siehe Lit. [20].

Bestimmung des Enantiomerenüberschusses: **2**: Chiralcel OG, 30% *i*PrOH/Hexan, 1 mL min⁻¹, 21.8 min (2*S*,3*R*), 28.3 min (2*R*,3*S*). **3**: Chiralcel OD-H, 15% *i*PrOH/Hexan, 1 mL min⁻¹, 7.5 min (2*S*,3*R*), 13.4 min (2*R*,3*S*). **4**: Chiralcel OG, 30% *i*PrOH/Hexan, 1 mL min⁻¹, 16.7 min (2*S*,3*S*), 21.8 min (2*R*,3*R*). **5**: Chiralcel OD-H, 15% *i*PrOH/Hexan, 1 mL min⁻¹, 16.2 min (1*S*,2*S*), 26.0 min (1*R*,2*R*). **6**: Chiralcel OD-H, 15% *i*PrOH/Hexan, 0.5 mL min⁻¹, 18.5 min (1*S*,2*R*), 22.1 min (1*R*,2*S*). **7**: Chiralcel OG, 15% *i*PrOH/Hexan, 0.5 mL min⁻¹, 28.5 min (1*S*,2*R*), 34.4 min (1*R*,2*S*).

Korrelation der absoluten Konfiguration: (2*R*,3*S*)-**2**: Authentisches (2*R*,3*S*)-**2** wurde aus *N*-Benzoyl-(2*R*,3*S*)-3-phenylisoserinmethylester (Taxol C13-Seitenkette [20]) [6 N HCl, Rückfluß (entfernt die Methyl- und die *N*-Benzoylgruppe); SOCl₂, Methanol (Veresterung); TsCl, K₂CO₃, 1:1 Aceton/Wasser (*N*-Sulfonierung)] [HPLC: siehe oben]. (2*R*,3*S*)-**3**: (2*R*,3*S*)-**3** wurde zu *N*-Tosyl-(2*S*)-alaninmethylester [6 N HCl (Hydrolyse); RuCl₃/H₂IO₆ (oxidative Spaltung); SOCl₂, Methanol (Veresterung)] umgesetzt [HPLC: Chiralcel OD-H, 15% *i*PrOH/Hexan, 1 mL min⁻¹, 16.1 min (2*R*), 17.0 min (2*S*)]. (2*R*,3*R*)-**4**: (2*R*,3*R*)-**4** wurde zum *N*-Tosyl-(2*R*,3*R*)-2-oxazolidinonderivat umgesetzt, das unabhängig aus (1*S*,2*S*)-**5** synthetisiert wurde [Carbonyldiimidazol, CH₂Cl₂; RuCl₃, H₂IO₆ (oxidativer Abbau der Phenylgruppen) [21]; SOCl₂, Methanol (Veresterung)] [HPLC: Chiralcel OD-H, 15% *i*PrOH/Hexan, 1 mL min⁻¹, 26.0 min (1*R*,2*R*), 47.2 min (1*S*,2*S*)]. (1*S*,2*S*)-**5**: eine authentische Probe (1*S*,2*S*)-**5** wurde aus (1*R*,2*S*)-**6** synthetisiert (CrO₃, H₂SO₄ (Alkohol zu Keton); DIBAL-H-Reduktion ergab eine 4:1-Mischung von (1*R*,2*S*)-**6** und (1*S*,2*S*)-**5**] [HPLC: siehe oben]. (1*S*,2*R*)-**6**: Eine authentische Probe von (1*R*,2*S*)-**6** wurde aus (1*R*,2*S*)-2-Amino-1,2-diphenylethanol [TsCl, K₂CO₃, Aceton/Wasser] synthetisiert [HPLC: siehe oben]. (1*S*,2*R*)-**7**: *N,N*-Ditosyl-(1*R*,2*R*)-diaminocyclohexan wurde aus (1*S*,2*R*)-**7** synthetisiert [SO₂Cl₂, Et₃N, EtOAc; NaH (Bildung des cyclischen Sulfamidats); Na₂S₂O₈ (Öffnung); H₂, Pd/C (Azidreduktion); TsCl, K₂CO₃, 1:1 Aceton/Wasser] und mit der entsprechenden Verbindung aus authentischem (1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan [22] verglichen [HPLC: Chiralcel AS, 20% *i*PrOH/Hexan, 1 mL min⁻¹, 23.2 min (1*R*,2*R*), 32.3 min (1*S*,2*S*)].

Eingegangen am 22. September 1995 [Z 8421]

Stichworte: β-Aminoalkohole · Asymmetrische Aminohydroxylierung · Chloramin T · Osmiumverbindungen · Taxolseitenkette

- [1] a) E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968; b) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
- [2] Siehe Lit. [22] in S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263. Über stöchiometrische AA-Reaktionen wurde ebenfalls kürzlich berichtet. a) H. Rubinstein, J. S. Svendsen, *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 439; b) C. Y. Park, Dissertation, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA, **1991**; c) siehe auch Lit. [14], S. 1067.
- [3] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- [4] Die ersten, gleichwohl ineffizienten asymmetrischen katalytischen Aminohydroxylierungen wurden von Christopher J. Burns und Declan G. Gilheany im Arbeitskreis des Korrespondenzautors am Massachusetts Institute of Technology im Jahre 1987 durchgeführt; unveröffentlichte Ergebnisse.
- [5] a) K. B. Sharpless, A. O. Chong, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 177; b) E. Herranz, K. B. Sharpless, *ibid.* **1978**, *43*, 2544; c) E. Herranz, S. A. Biller, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3596; d) E. Herranz, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2710; e) E. Herranz, K. B. Sharpless, *Org. Synth.* **1981**, *61*, 85; f) E. Herranz, K. B. Sharpless, *ibid.* **1981**, *61*, 93; zur palladiumkatalysierten Aminohydroxylierung (Oxyaminierung) siehe J. E. Bäckvall, E. E. Björkman, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2893; J. E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *26*, 2225.
- [6] Tatsächlich ist dieses Verhältnis in einem frühen Stadium der Reaktion (ca. 5% Umsatz) mit Zimtsäuremethylester >20:1 und die Enantiomerenreinheit des Hauptregioisomers **2** liegt bei einem ee-Wert von ca. 95%. Sowohl Regio- als auch Enantioselektivität fallen kontinuierlich bei fortschreitender Reaktion ab. Möglicherweise entspricht dies einer Störung durch einen „zweiten Cyclus“ (siehe Lit. [12, 13]).
- [7] G. Li, K. B. Sharpless, *Acta Chem. Scand.*, im Druck. Diese Veröffentlichung beschreibt die Synthese des Vorläufers der Taxolseitenkette im Drittelmol-Maßstab, basierend auf dem Flüssig-fest-Verfahren der AA-Reaktion mit Zimtsäuremethylester (Verfahren 2, Tabelle 2, allerdings unter Verwendung von nur 2.5 Mol-% Ligand und 2.0 Mol-% Osmiumkatalysator). Siehe auch Lit. [22].
- [8] T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373.
- [9] M. Bruncko, T.-A. V. Khuong, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, Nr. 5.
- [10] Eine Würdigung in Form eines Highlights ist in Vorbereitung.
- [11] Vorläufige Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Chloramine, die aus Fukuyamas 2- und 4-Nitrosulfonamiden erhältlich sind, in der AA-Reaktion verwendet werden können.
- [12] K. B. Sharpless et al., unveröffentlichte Ergebnisse.
- [13] J. S.-M. Wai, I. Markó, J. S. Svendsen, M. G. Finn, E. N. Jacobsen, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1123.
- [14] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059.
- [15] Der Ligand, z.B. (DHQ)₂-PHAL, beschleunigt die katalytische Reaktion bei α,β-ungesättigten Estern wesentlich (Nr. 1–3 in Tabelle 1). Allerdings verläuft die Katalyse bei Stilben und den übrigen in Tabelle 1 aufgeführten Substraten schneller, wenn kein Ligand anwesend ist – ein Beispiel für das häufig vorkommende LDC-Phänomen (ligandenverlangsamte Katalyse, LDC = ligand-decelerated catalysis) [14]. Es ist noch zu früh, um etwas über die Herkunft dieser gegensätzlichen Effekte der Liganden zu sagen.
- [16] Trotz ihres Elektronenmangels gehören α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen zu den am schnellsten reagierenden Substraten der katalytischen AA-Reaktion.
- [17] A. Houry, K. B. Sharpless, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [18] Das mutmaßliche metallorganische Intermediat der AA-Reaktion (siehe auch den mechanistischen Teil in Lit. [1 b]) kann entweder ein Oxametallacyclus oder ein Azametallacyclus sein. Die Ergebnisse der AA-Reaktion deuten darauf hin, daß es sich wahrscheinlich um einen Azametallacyclus handelt, besonders bei Substraten wie Zimtsäuremethylester und Crotonsäureethylester (Nr. 1 und 2 in Tabelle 1).
- [19] a) Eine bemerkenswert effektive und hoch enantioselektive katalytische Route von *meso*-Epoxiden zu *threo*-vicinalen Aminoalkoholen mit hoher Enantiomerenreinheit ist vor kurzem entdeckt worden: L. E. Martinez, J. L. Leighton, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897. b) Eine alternative, nicht katalytische Route zu enantiomerenreinen vicinalen Aminoalkoholen siehe: R. Polt, M. A. Peterson, L. DeYoung, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5469, zit. Lit.
- [20] a) Z.-M. Wang, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5104; b) Z.-M. Wang, K. B. Sharpless, *ibid.* **1994**, *59*, 8302.
- [21] a) M. T. Nuñez, V. S. Martín, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1928; b) P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martín, K. B. Sharpless, *ibid.* **1981**, *46*, 3936.
- [22] E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063.