

Abb. 4. Vier Modelle des Übergangszustands der Radikalcyclisierung des *syn*-1,3-Dicarbonyl-Konformers von **1b**. Experimentell gefundenes Verhältnis $R:S = 18:82$. Berechnetes Verhältnis $R:S = 19:81$. Die Energieunterschiede der Strukturen **F**, **G** und **H** im Vergleich zu **E** betragen +0.08, +1.03 bzw. +1.12 kcal mol⁻¹.

syn- und *anti*-Konformationen der Amidbindung kontrolliert (Abb. 3). Hierbei spielt die sterische Abschirmung des 4-Phenylsubstituenten nur eine untergeordnete Rolle, und die beobachtete Diastereoselektivität ist eher auf attraktive van-der-Waals-Wechselwirkungen zurückzuführen. Zur Zeit führen wir weitere Experimente mit dem Ziel durch, ein geeignetes chirales Auxiliar zu finden.

Eingegangen am 16. Mai 1995 [Z 7994]

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Kraftfeldrechnungen · Oxazolidinone · Radikale · Tetraline

- [1] D. P. Curran, *Synthesis* **1988**, 417, 489; C. Thebtaranonth, Y. Thebtaranonth, *Tetrahedron* **1990**, 46, 1385; C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1237.
- [2] D. P. Curran, W. Shen, J. Zhang, T. A. Heffner, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6738; N. A. Porter, D. M. Scott, I. J. Rosenstein, B. Giese, A. Veit, H. G. Zeitz, *ibid.* **1991**, 113, 1791; N. A. Porter, I. J. Rosenstein, R. A. Breyer, J. D. Bruhnke, W.-X. Wu, A. T. McPhail, *ibid.* **1992**, 114, 7664; B. Giese, U. Hoffmann, M. Roth, A. Veit, C. Wyss, M. Zehnder, H. Zipse, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2445; A. Veit, R. Lenz, M. E. Seiler, M. Neuburger, M. Zehnder, B. Giese, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 441.
- [3] J. G. Stack, D. P. Curran, S. V. Geib, J. Rebek, Jr., P. Ballester, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7007.
- [4] A. Bianchetti, L. Manara, *Br. J. Pharmacol.* **1990**, 100, 831; USA Pat. Appl. USP 5130339.
- [5] K. Rück, H. Kunz, *Synthesis* **1993**, 1018; E. Nicolas, K. C. Russel, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 766; E. Nicolas, K. C. Russel, J. Knollenberg, V. J. Hruby, *ibid.* **1993**, 58, 7565.
- [6] Alle neuen Verbindungen wiesen die erwarteten spektroskopischen und analytischen Daten auf. Die Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Verbindungen.
- [7] C. Chatgilialoglu, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 188.
- [8] D. P. Curran, M. J. Totleben, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6050.
- [9] K. Miura, Y. Ichinose, K. Nozaki, K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 143.
- [10] A. Schöffs, J. P. Guetté, A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 1215; **2** wurde in fünf Stufen aus (*S*)-1,2,3,4-Tetrahydro-2-naphthoësäuremethylester synthetisiert: i) NaBH₄, MeOH, Erhitzen unter Rückfluß; ii) PPh₃, Br₂, Pyridin; iii) KCN, PTC, H₂O; iv) NaOH 25%, MeOH, Erhitzen unter Rückfluß, dann Zugabe von HCl; v) (CH₃)₂CCOCl, Et₃N, THF, -78 °C, dann Zugabe von *N*-Lithio-4,5-diphenyloxazolidin-2-on.
- [11] Das Diastereomerenverhältnis wurde ¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt.
- [12] a) Y. Guindon, J.-F. Lavallée, M. Llinas-Brunet, G. Horner, J. Rancourt, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9701; b) T. Toru, Y. Watanabe, M. Tsusaka, Y. Ueno, *ibid.* **1993**, 115, 10464; c) P. Renaud, N. Moufid, L. H. Kuo, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3547; d) Y. Yamamoto, S. Onuki, M. Yumoto, N. Asao, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 421; e) M. Nishida, E. Ueyama, H. Hayashi, Y. Ohtake, Y. Yamaura, E. Yanaginuma, O. Yonemitsu, A. Nishida, N. Kawahara, *ibid.* **1994**, 116, 6455.

- [13] Eine kleine Menge der Verbindung **1c** (10%) wurde neben zahlreichen weiteren Nebenprodukten (alle <5%) ebenfalls erhalten. Das Reaktionsgemisch enthielt keine Imid-Hydrolyseprodukte (z.B. 1,2,3,4-Tetrahydro-2-naphthoësäure und Oxazolidinon H-4). Eine vollständige Rückgewinnung des unveränderten Gemisches aus **2** und **3** (1:1) gelang nach 8 h Erhitzen unter Rückfluß in Benzol in Gegenwart von MgBr₂, TTMS und AIBN.
- [14] Da nach der Addition eines Phenyl-stabilisierten Radikals ein anderes stabilisiertes Radikal gebildet wird, ist es möglich, daß die Cyclisierung thermodynamisch kontrolliert ist und die beobachtete Diastereoselektivität damit aus der relativen Stabilität der cyclisierten Radikale resultiert. Um einen Einblick in den Reaktionsmechanismus zu gewinnen, führten wir ein Kontrollexperiment durch, bei dem das α -Bromderivat – dieses ist leicht nach der Evans-Methode [20] synthetisierbar – der reinen Verbindung **2** unter den Reaktionsbedingungen A quantitativ in **2** überführt werden konnte. Weder das reduzierte Ringöffnungsprodukt noch Verbindung **3** konnten detektiert werden. Dieses Ergebnis spricht klar für eine Cyclisierung unter kinetischer Kontrolle.
- [15] Unserer Modellierung lag ein MM+-Kraftfeld von Hyperchem, Version 4.0 (Hypercube Inc.) zugrunde.
- [16] D. C. Spellmeyer, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 959.
- [17] K. Héberger, M. Walbinder, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 651; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 635.
- [18] H. Zipse, J. He, K. N. Houk, B. Giese, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4324.
- [19] C. A. Hunter, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1653; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1584.
- [20] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4011.

Methyltrioxorhenium(VII)-katalysierte Epoxidierung von Alkenen mit Harnstoff-Wasserstoffperoxid**

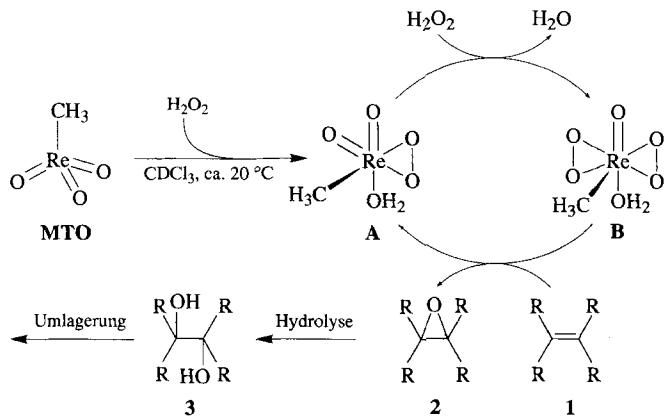
Waldemar Adam* und Catherine M. Mitchell

Selektive katalytische Oxidationen gewinnen zunehmend an Bedeutung in der organischen Synthese. Der Einsatz von Übergangsmetallkomplexen als Katalysatoren bei solchen Reaktionen ist von besonderem Interesse^[1], einerseits aufgrund der hohen Selektivität und der vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten dieser Komplexe und andererseits aufgrund deren Fähigkeit, Oxidantien wie molekularen Sauerstoff oder auch Wasserstoffperoxid zu aktivieren.

In den letzten fünf Jahren wurde schon eine ganze Palette an Umwandlungen organischer Verbindungen vorgestellt, welche durch den Organometallkomplex Methyltrioxorhenium (MTO) katalysiert werden können^[2]. Die Epoxidierung von Olefinen mit Wasserstoffperoxid war der erste Reaktionstyp, welcher beschrieben wurde^[2a–d] (Schema 1). Obwohl die Olefinoxidation in einigen Fällen effizient und selektiv zum jeweiligen Epoxid führt, ist die Reaktion meistens dadurch gekennzeichnet, daß hydrolyseempfindliche Epoxide zu 1,2-Diolen umgewandelt werden^[2b] und letztere manchmal sogar Spaltungs- und Umlagerungsreaktionen (Pinakol-Umlagerung, Hock-Spaltung, etc.) eingehen. Solche Sekundärreaktionen können nun unterdrückt werden, indem als Primäroxidans Wasserstoffperoxid durch das Harnstoff-Wasserstoffperoxid-Addukt (UHP) ersetzt wird.

[*] Prof. Dr. W. Adam, Dipl.-Chem. C. M. Mitchell
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-97074 Würzburg
Telefax: Int. + 931/888-4756
E-mail: adam@chemie.uni-wuerzburg.de

[**] Diese Arbeit wurde gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 347, Selektive Reaktionen metallaktivierter Moleküle*, Schwerpunktprogramm „Peroxidchemie: Mechanistische und präparative Aspekte des Sauerstofftransfers“), vom Bayerischen Forschungsverbund Katalyse (FORKAT) und vom Fonds der Chemischen Industrie. Wir bedanken uns bei Prof. Dr. W. A. Herrmann für eine Spende von Methyltrioxorhenium.



Schema 1.

Dies ermöglicht die Durchführung von Epoxidierungen in wasserfreiem Medium und somit ein weitgehendes Vermeiden von Diolbildung und von Spaltungs- und Umlagerungsreaktionen. Im Falle der Epoxidierung von chiralen Allylalkoholen konnten für eine MTO-katalysierte Reaktion erstmals hohe Diastereoselektivitäten ($dr > 90:10$) erzielt werden.

H_2O_2 -Addukte sind schon vielfach als Oxidantien in der organischen Synthese eingesetzt worden^[3] und haben vor allem auch in der Waschmittelin industrie Bedeutung, z.B. das Persalz $4Na_2SO_4 \cdot NaCl \cdot 2H_2O_2$ in neutralen Waschmitteln^[3,4]. Bezuglich metallkatalysierter Oxidationen sind lediglich die Epoxidierung von 1,2-Dihydronaphthalin mit Harnstoff-Wasserstoffperoxid, katalysiert durch ein Mn(salen)-Derivat (H_2 salen = Bis(salicylidene)ethylen diamin)^[5], und die Mn-Porphyrin-katalysierte Epoxidierung von Cycloocten mit H_2O_2 -Addukten^[6] bekannt. Als Addukt wurde dabei neben Na_2CO_3 , $(CH_3)_3NO$ und $(C_6H_5)_3PO$ in einem Fall auch Harnstoff verwendet. Der Harnstoff übernimmt vermutlich die Rolle des Liganden; darüber hinaus ermöglicht er in Form des Addukts, welches in fester und ungelöster Form vorliegt, auch die Konzentration an H_2O_2 in der Reaktionslösung genau zu dosieren. In den meisten Fällen war jedoch für eine Oxidation der Zusatz eines Co-Reaktanten (z.B. Acetanhydrid, Malein anhydrid, *para*-Nitrobenzoësäurechlorid, *para*-Nitrobenzoësäureimidazolid, Phthalsäureanhydrid, Tetrabutylammoniumhydroxid, Trifluoressigsäureanhydrid) notwendig.

Im Falle MTO-katalysierter Epoxidierungen direkt mit Wasserstoffperoxid wurden Amine wie 4,4'-Dimethyl-2,2'-bipyridin, Chinin oder Chinchonin zugesetzt^[2b, d]; zwar lässt sich dadurch die 1,2-Diobildung unterdrücken, doch nimmt auch die Aktivität des Katalysators in diesen Fällen ab^[2d]. Bei Verwendung einer äquimolaren Menge des Addukts (bzgl. des Oxidans) sinkt der Umsatz um 23 % im Falle von 2,2'-Bipyridin, um 60 % im Falle von Chinolin und gar um 96 % im Falle von Isochinolin. Beim Einsatz von UHP als Oxidans wird jedoch bei z.T. hohem Umsatz das jeweilige Epoxid selektiv erhalten.

Wir haben nun die Epoxidierung einiger ausgewählter Olefine mit MTO als Katalysator untersucht. Unsere Ergebnisse (Tabelle 1) verdeutlichen, daß die hydrolytische Ringöffnung des entstehenden Epoxids 2 zum jeweiligen Diol 3 mit wässriger H_2O_2 -Lösung (Tabelle 1, Einträge 2 und 5) durch das UHP (Tabelle 1, Einträge 1 und 4) vermieden werden kann. Als markantestes Beispiel ergibt Camphen (Tabelle 1, Einträge 4 und 5) ohne das Harnstoff-Addukt schon nach 3 h ausschließlich Spaltungs- und Umlagerungsprodukte, mit UHP hingegen nur das gewünschte Camphenoxid, welches unter den veränderten Reaktionsbedingungen stabil ist (Umsatz 92 % nach 30 h, bei Raumtemperatur).

Tabelle 1. MTO-katalysierte Epoxidierung von Olefinen mit dem Harnstoff-Wasserstoffperoxid-Addukt (UHP) [a].

Nr.	Olefin 1	Oxidans	t [h]	Umsatz [%]	Epoxid [b]	1,2-Diol [b, c]
1	Cyclohexen	UHP	18	98	99	1
2	Cyclohexen	H_2O_2 (85%)	18	71	0	82 (18)
3	1-Methylcyclohexen	UHP	19	88	96	4
4	Camphen	UHP	30	92 [d]	≥ 95	0
5	Camphen	H_2O_2 (85%)	3	27	0	0 (≥ 95)
6	Styrol	UHP	19	46	≥ 95	0
7	α -Methylstyrol	UHP	21	81	68	32
8	Inden	UHP	37	51	≥ 95	0
9	1,1-Diphenylethen	UHP	20	81	93	7
10	trans-Stilben	UHP	19	44	≥ 95	0
11	trans-Zimtalkohol	UHP	24	66	≥ 95 [e]	0

[a] Olefin:Oxidans: MTO = 1:1:0.01 (Molverhältnis) in $CDCl_3$, ca. 20 °C, Argonatmosphäre, Massenbilanz 100 %, Fehlergrenze ± 5 % der angegebenen Werte. [b] Normiert auf 100 % Umsatz. [c] In Klammern Pinakol-Umlagerungsprodukt (Aldehyd). [d] In Spuren wurden auch Umlagerungsprodukte erhalten. [e] Spuren von trans-Zimtaldehyd wurden im 1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes detektiert.

temperatur (ca. 20 °C) mit UHP in $CDCl_3$). In Abwesenheit von MTO findet unter ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen keine Reaktion statt. Weitere Beispiele (Tabelle 1, Einträge 3, 6, 8–11) illustrieren die Anwendungsbreite (ca. 10 % Ringöffnung), lediglich das sehr hydrolyseempfindliche α -Methylstyrol-oxid (Tabelle 1, Eintrag 7) hydrolysiert immer noch in beachtlichem Umfang (ca. 32 %). Vermutlich wird die hohe Lewis-Acidität der Peroxokomplexe A und B (Schema 1) durch Zusatz von Harnstoff nicht ausreichend gepuffert, um unter den Reaktionsbedingungen solche Sekundärreaktionen vollständig zu unterdrücken. Verwandte Zusatzstoffe wie Säureamide, Peptide und Aminosäuren, welche die Hydrolyse des Cyclohexenoxids analog zu Harnstoff (nicht in Tabelle 1 gezeigt) kontrollieren, haben einen viel beschränkteren Einfluß auf die Reaktion. Bisher mechanistisch unklar ist die Pufferwirkung dieser Zusatzstoffe auf die Lewis-Acidität des Re^{VII} -Zentrums.

Im Falle elektronenärmer Olefine wie *trans*-Zimtaldehyd, *trans*-Zimtsäuremethylester und 2-Cyclohexenon (nicht in Tabelle 1 gezeigt) ist die Reaktivität des Substrats schon zu weit herabgesetzt, so daß die Epoxidierung mit der Zersetzung des Katalysators konkurriert. Sogar nach ca. 20 h bei ca. 20 °C mit UHP in $CDCl_3$ wurde für diese Substrate kaum (≤ 5 %) Umsatz beobachtet.

Bisher wurde die Diastereoselektivität der MTO-katalysierten Epoxidierung nicht geprüft, vermutlich aufgrund der vielseitigen Folgereaktionen (Hydrolyse, Spaltung, Umlagerung), die jetzt mit UHP als Oxidans vermieden werden können. Für diese Zwecke wurde die Epoxidierung der chiralen Allylalkohole **1a–f** als stereochemische Sonden zu den entsprechenden *threo*- und *erythro*-Epoxyalkoholen **2a–f** durchgeführt, wofür hohe Ausbeuten (≥ 95 %) erhalten wurden (Tabelle 2). Auffällig in Tabelle 2 sind die hohen Diastereoselektivitäten (*threo*/*erythro* > 80:20) für die Substrate **1c–f** (Tabelle 2, Einträge 3–6), im Vergleich zu **1a, b** (Tabelle 2, Einträge 1, 2). Mechanistisch relevant ist der Vergleich der Derivate **1a** (1,2-Allylspannung), **1c** (1,3-Allylspannung) und **1d** (1,2- und 1,3-Allylspannung), wie die Diastereoselektivitäten in Tabelle 2 (Einträge 1, 3 und 4) ausweisen. Ausschlaggebend für die hohe Diastereoselektivität ist die 1,3-Allylspannung^[7], was bestätigt wird durch die mit den Substraten **1e, f** erhaltenen Ergebnisse (Tabelle 2, Einträge 5 und 6), in Kombination mit der etablierten Hydroxygruppen-Steuerung^[8] zum bevorzugten *threo*-Isomer. Diese hohen π -facialen Diastereoselektivitäten sprechen für eine ausgeprägte Wechselwirkung zwischen dem Sauerstoffacceptor (chiraler

Tabelle 2. MTO-katalysierte Oxidation [a] von chiralen Allylalkoholen **1** zu den entsprechenden *threo*- und *erythro*-Epoxiden **2** mit UHP und Vergleich der Diastereoselektivitäten mit denen bekannter Epoxidierungen.

Nr.	Allylalkohol	<i>t</i> [h]	Umsatz [%]	threo/erythro-Diastereoselektivität (dr)	
				MTO/ UHP	mCPBA VO(acac) ₂ / <i>t</i> BuOOH
1		17	88	50:50	45:55 [b]
2		20	81	67:33	64:36 [b]
3		20	90	82:18	95:5 [b]
4		25	≥95	91:9	90:10 [c]
5		15	91	83:17	95:5 [b]
6		17	88	95:5	90:10 [d]

[a] Molverhältnis Olefin:Oxidans:MTO = 1:1:0.01 in CDCl_3 , Raumtemperatur (ca. 20 °C), Argonatmosphäre, Massenbilanz 100%, Fehlerrgrenze $\pm 5\%$ der angegebenen Werte. [b] Ref. [9]. [c] Ref. [10]. [d] Ref. [11].

Allylalkohol und dem aktivierten Sauerstoffdonor (Diperoxo-rheniumkomplex) mittels Wasserstoffbrückenbindung.

Zur Erfassung der strukturellen Gegebenheiten der Wechselwirkung zwischen dem chiralen Allylalkoholsubstrat und dem metallaktivierten Oxidans ist ein Vergleich mit stereochemisch etablierten Epoxidierungen wie die von Persäure (*threo*-selektiv)^[9–11] und VO(acac)₂/*t*BuOOH (*erythro*-selektiv)^[9, 10] aufschlußreich (Tabelle 2). Für den Allylalkohol **1d** (Tabelle 2, Eintrag 4) als stereochemische Sonde (1,2- und 1,3-Allylspannung) wird deutlich, daß MTO/UHP mechanistisch dem Persäuren-Übergangszustand *threo-1d*[‡] und nicht dem des Oxidans VO(acac)₂/*t*BuOOH *erythro-1d*[‡] entspricht. Damit ist gesichert, daß Wasserstoffbrückenbildung wie bei Persäuren vorliegt, an-

stelle direkter Bindung des Alkoholats an dem Metallkomplex wie bei Vanadium. Damit wurde erstmals Information über die Struktur des Übergangszustands des Sauerstofftransfers für die MTO-katalysierte Epoxidierung erhalten.

Die Vorteile unserer einfachen MTO/ H_2O_2 -Epoxidierung von Alkenen **1** mit Harnstoff-Wasserstoffperoxid sind die katalytische Arbeitsweise (die sich auch auf den präparativen Maßstab erweitern läßt (siehe Experimentelles); z.B. wird bei der Epoxidierung von 0.5 g des Allylalkohols **1e** das Epoxid *threo-2e* in 67% Ausbeute erhalten [*dr* 88:12]). Säurekatalytische Folgereaktionen (Hydrolyse, Spaltung, Umlagerung) werden aufgrund des als Puffer wirkenden Harnstoffs weitgehend unterdrückt, ohne Beeinträchtigung der Reaktivität wie beim Zusatz von Aminen^[2d]. Die hohe *threo*-Diastereoselektivität für chirale Allylalkohole mit 1,3-Allylspannung bedingt einen Persäure-analogen Übergangszustand durch π -faciale Steuerung mittels Wasserstoffbrückenbindung zwischen Sauerstoffdonor und -acceptor.

Experimentelles

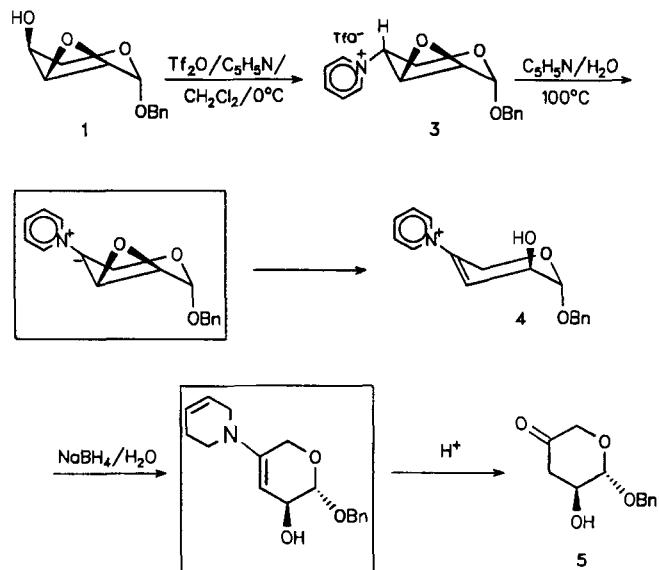
Eine Lösung von MTO (12.3 mg, 49.0 μmol , 0.01 Äquiv.) in CHCl_3 (10 mL) wurde mit dem Harnstoff-Wasserstoffperoxid-Addukt (940 mg, 10.0 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und unter Argon bei ca. 20 °C 10 min gerührt. Das Olefin **1e** (500 mg, 4.99 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde zugesetzt und die Suspension 18 h bei ca. 20 °C gerührt, danach mit 5 mL Wasser versetzt und mit 3 \times 15 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 5 mL Wasser und mit 5 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und dann bei 0 °C/30 mbar eingedampft. Umsatz: $\geq 95\%$ (¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Ether/Hexan 1:1) gereinigt. Es wurden 391 mg (67%) des reinen Epoxylalkohols **2e** in einer Diastereoselektivität von 88:12 (*threo/erythro*) erhalten.

Eingegangen am 26. April, veränderte Fassung am 8. Dezember 1995 [Z 7933]

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Epoxidierungen · Katalyse · Komplexe mit Sauerstoffliganden · Rheniumverbindungen

- [1] a) R. A. Sheldon, J. K. Kochi, *Metal-Catalysed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, New York, 1981; b) H. Mimoun, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 750–766; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 734–750; c) R. H. Holm, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1401–1449; d) K. A. Jorgensen, *ibid.* **1989**, *89*, 431–458; e) B. Meunier, *ibid.* **1992**, *92*, 1411–1456.
- [2] Epoxidierung von Olefinen, Oxidation von Alkinen zu α,β -ungesättigten Ketonen oder 1,2-Diketonen und Baeyer-Villiger-Umlagerung von Ketonen: a) W. A. Herrmann, R. W. Fischer, W. Scherer, M. U. Rauch, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1209–1212; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1157–1160; b) W. A. Herrmann, R. W. Fischer, D. W. Marz, *ibid.* **1991**, *103*, 1706–1709 bzw. **1991**, *30*, 1638–1641; c) H. Yu, H. Simoa, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9035–9052; d) W. A. Herrmann, R. W. Fischer, M. U. Rauch, W. Scherer, *J. Mol. Catal.* **1994**, *86*, 243–266; e) W. A. Herrmann, R. W. Fischer, *ibid.* **1994**, *94*, 213–223; f) A. M. Al-Ajlouni, J. H. Espenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9243–9250; Oxidation von Arenen zu *para*-Chinonen: g) W. Adam, W. A. Herrmann, J. Lin, C. R. Saha-Möller, R. W. Fischer, J. D. G. Correia, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2545–2546; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2475–2477; h) W. Adam, W. A. Herrmann, J. Lin, C. R. Saha-Möller, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8281–8283; i) W. Adam, W. A. Herrmann, C. R. Saha-Möller, M. Shimizu, *J. Mol. Catal.* **1995**, *97*, 15–20; C-H-Insertion: k) R. W. Murray, K. Iyanar, J. Chen, J. T. Wearing, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6415–6418; Oxidation von Benzaldehyden zu Phenolen: l) S. Yamazaki, *Chem. Lett.* **1995**, 127–128; Sulfoxidation: m) P. Huston, J. H. Espenson, A. Bakac, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4517–4523; n) W. Adam, C. M. Mitchell, C. R. Saha-Möller, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13121–13124; o) K. A. Vassell, J. H. Espenson, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 5491–5498; Oxidation von Stickstoff-, Phosphor-, Arsen- und Antimonverbindungen: p) Z. Zhu, J. H. Espenson, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1326–1332; q) M. M. Abu-Omar, J. H. Espenson, *Proc. 9th Int. Symp. Homog. Catal.* **1994**; r) M. M. Abu-Omar, J. H. Espenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 272–280.
- [3] a) G. B. Payne, P. H. Deming, P. H. Williams, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 659–663; b) N. Matsumura, N. Sonoda, S. Tsutsumi, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2029–2032; c) C. H. Gagnie, A. V. Grouiller, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 1009–1011; d) B. Ben Hassine, M. Gorsane, F. Geerts-Evrard, J. Pecher, R. H. Martin, D. Castelet, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 547–556; e) P. G. Cookson, A. G. Davies, N. Fazal, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *99*, C31–C32;

- f) A. A. Oswald, D. L. Guertin, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 651–657; g) R. D. Temple, Y. Tsuno, J. E. Leffler, *ibid.* **1963**, *28*, 2495; h) D. B. Copley, F. Fairbrother, J. R. Miller, A. Thompson, *Proc. Chem. Soc.* **1964**, 300–301; i) S. D. Cosgrove, W. Jones, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2255–2256; Harnstoff-Wasserstoffperoxid (UHP); k) M. S. Cooper, H. Heaney, A. J. Newbold, W. R. Sanderson, *Synlett* **1990**, 533–535; l) W. P. Jackson, *ibid.* **1990**, 536; m) A. M. d'A. R. Gonsalves, R. A. W. Johnstone, M. M. Pereira, J. Shaw, *J. Chem. Res. Synops.* **1991**, 208–209; n) R. Balicki, L. Kaczmarek, P. Nantka-Namirska, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 883–884; o) L. Astudillo, A. Galindo, A. G. Gonzalez, H. Mansilla, *Heterocycles* **1993**, *36*, 1075–1080.
- [4] N. Yunosuke, S. Shigetugu, M. Kinjiro, I. Yoshio, M. Toshio (Kao Soap Co. Ltd., Nippon Peroxide Co. Ltd.), DE-A 2 530 539, **1976** [Chem. Abstr. **1976**, *84*, 152605y].
- [5] T. Schwenkreis, A. Berkessel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4785–4788.
- [6] A. M. d'A. R. Gonsalves, R. A. W. Johnstone, M. M. Pereira, J. Shaw, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 645–649.
- [7] a) R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860; b) J. L. Brocker, R. W. Hoffmann, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5006–5017.
- [8] W. Adam, B. Nestler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6549–6550.
- [9] B. E. Rossiter, T. R. Verhoeven, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4733–4736.
- [10] W. Adam, B. Nestler, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 611–614.
- [11] P. Chautemps, J.-L. Pierre, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 549–557.



Schema 1.

Pyridinium-Ionen in Nachbarschaft zu Oxiranringen: nützliche Zwischenstufen zur stereospezifischen Synthese von β -Hydroxyketonen**

Yousef Al-Abed, Noshena Naz,
Khalid Mohammed Khan und Wolfgang Voelter*

Professor Ivar Ugi zum 65. Geburtstag gewidmet

Chirale β -Hydroxycarbonylverbindungen sind interessante Synthesebausteine für Naturstoffsynthesen^[1, 2]. Ein gängiger Weg zu ihnen ist die 1,2-Umlagerung von Epoxysilylenen unter Lewis-sauren Bedingungen^[3]. Da Kohlenhydrate in unbegrenzter Menge als chiraler „Pool“ verfügbar sind, möchten wir im folgenden über ein einfaches Verfahren berichten, optisch einheitliche β -Carbonylhydroxyfunktionen in den Pyranosering einzuführen.

Ausgehend von den in unserer Arbeitsgruppe zur Entwicklung chiraler Synthesebausteine^[4] oft eingesetzten Epoxypyranosiden Benzyl-2,3-anhydro- β -D-ribopyranosid **1** und Benzyl-2,3-anhydro- α -D-ribopyranosid **2** beschreiben wir hier ein Verfahren, um Epoxyhydroxy- in einem Eintopfverfahren in β -Carbonylhydroxyfunktionen zu überführen. Die Strategie beruht auf der Einführung eines Pyridinium-Ions in Nachbarschaft zum Oxiranring, was die Öffnung des Epoxyrings unter Bildung eines *N*-Vinylpyridinium-Derivats ermöglicht. Nach Reduktion mit NaBH_4 zum *N*-Alkyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-Derivat^[5] liefert dessen Hydrolyse unter sauren Bedingung β -Hydroxyketone (Schema 1).

Wird z. B. **1** mit einem Äquivalent Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur 3 h lang behandelt, entsteht quantitativ das Pyridiniumsalz **3**. Wird dessen Lösung in Pyridin anschließend mit der gleichen Menge Wasser verdünnt und 3 h unter Rückfluß gekocht, so erfolgt die Umwand-

lung in **4**. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel, der Aufnahme des Rückstandes in Wasser, einer zweistündiger Behandlung mit NaBH_4 bei 0 °C und dem Ansäuern mit 0.1 N HCl wird mit Ethylacetat extrahiert. Der Rückstand des eingeengten Extraktes liefert schließlich nach Säulenchromatographie das gewünschte β -Hydroxyketon **5** in 82% Ausbeute.

Die Struktur von **4** lässt sich eindeutig anhand der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren belegen (Tabelle 1): Die chemischen Verschiebungen der Pyridiniumprotonen ähneln denen in **3**, das

Tabelle 1. Ausgewählte ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindungen **3–5**.

3: ¹ H-NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 9.07$ (d, 2 H, $J = 5.7$ Hz, $\text{H}^a\text{-Py}$), 8.67 (dd, 1 H, $J = 7.8$ Hz, $\text{H}^b\text{-Py}$), 8.22 (dd, 2 H, $J = 7.3$, 7.0 Hz, $\text{H}^c\text{-Py}$), 7.44–7.30 (m, 5 H, aromat. H), 5.34 (dd, 1 H, $J = 6.2$, 5.9 Hz, H-4), 5.16 (s, 1 H, H-1), 4.80 (d, 1 H, $J = 11.8$ Hz, OCH_2Ph), 4.66 (d, 1 H, $J = 11.8$ Hz, OCH_2Ph), 3.93 (dd, 1 H, $J = 12.3$, 5.4 Hz, H-5), 3.88 (dd, 1 H, $J = 11.9$, 7.5 Hz, H-5), 3.88 (d, 1 H, $J = 4.0$ Hz, H-3), 3.50 (d, 1 H, $J = 3.5$ Hz, H-2); ¹³ C-NMR (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 146.5$ ($\text{C}^a\text{-Py}$), 144.5 ($\text{C}^b\text{-Py}$), 137.1–127.7 (aromat. C), 128.4 ($\text{C}^c\text{-Py}$), 120.6 (CF_3SO_3 , q, $J = 322.4$, 644.8 Hz), 94.7 (C-1), 70.1 (OCH_2Ph), 61.4 (C-4), 59.2 (C-5), 50.9 (C-3), 50.5 (C-2)
4: ¹ H-NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 9.20$ (d, 2 H, $J = 5.7$ Hz, $\text{H}^a\text{-Py}$), 8.72 (dd, 1 H, $J = 7.8$ Hz, $\text{H}^b\text{-Py}$), 8.22 (dd, 2 H, $J = 7.6$, 6.8 Hz, $\text{H}^c\text{-Py}$), 7.50–7.30 (m, 5 H, aromat. H), 6.54 (d, 1 H, $J = 4.3$ Hz, H-3), 5.87 (d, 1 H, $J = 6.2$ Hz, OH), 4.85 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz, H-1), 4.78 (d, 1 H, $J = 12.0$ Hz, OCH_2Ph), 4.67 (s, 2 H, C-5,5'H), 4.61 (d, 1 H, $J = 12.0$ Hz, OCH_2Ph), 4.10 (br. s, 1 H, H-2); ¹³ C-NMR (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 147.5$ ($\text{C}^a\text{-Py}$), 143.7 ($\text{C}^b\text{-Py}$), 140.8 (C-4), 137.5–126.4 (aromat. C), 128.9 ($\text{C}^c\text{-Py}$), 127.0 (C-3), 120.8 (CF_3SO_3 , q, $J = 322.0$, 644.0 Hz), 99.7 (C-1), 70.1 (OCH_2Ph), 64.2 (C-2), 59.4 (C-5)
5: ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40$ –7.30 (m, 5 H, aromat. H), 4.86 (d, 1 H, $J = 2.6$ Hz, H-1), 4.84 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, OCH_2Ph), 4.64 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, OCH_2Ph), 4.16 (m, 1 H, H-2), 4.16 (d, 1 H, $J = 16.6$ Hz, H-5), 3.99 (d, 1 H, $J = 16.6$ Hz, H-5'), 2.90 (dd, 1 H, $J = 16.8$, 4.6 Hz, H-3), 2.58 (d, 1 H, $J = 16.8$, 4.4 Hz, H-3'), 2.0 (br. s, 1 H, OH); ¹³ C-NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.9$ (C-4), 136.8–128.1 (aromat. C), 98.1 (C-1), 70.1 (OCH_2Ph), 68.6 (C-2), 68.1 (C-5), 43.1 (C-3)

Signal des olefinischen Protons liegt bei $\delta = 6.54$ und die der $\text{sp}^2\text{-C}$ -Atome bei $\delta = 140.8$ und 127.0. Da für die C-5-Protonen keine vicinalen Kopplungen beobachtet werden, muß der Pyridiniumrest mit C-4 verknüpft sein. Die Tieffeldverschiebung des anomeren C-Atoms ($\delta = 99.7$; das C-1-Signal von **3** liegt bei $\delta = 94.7$) spricht ebenfalls dafür, daß der Oxiranring gespalten wurde.

[*] Prof. Dr. W. Voelter, Dr. Y. Al-Abed, N. Naz, Dr. K. M. Khan

Abteilung für Physikalische Biochemie des Physiologisch-chemischen Instituts der Universität
Hoppe-Seyler-Straße 4, D-72076 Tübingen
Telefax: Int. +7071/29-3361

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und vom Deutschen Akademischen Austauschdienst (Promotionsstipendien für Y. A.-A.) gefördert.