

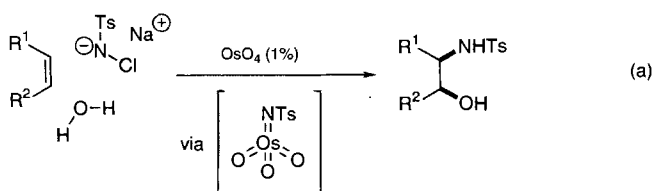
Die asymmetrische Aminohydroxylierung von Olefinen nach Sharpless

Oliver Reiser*

„The time has come for me to discover something new, but there is so much chemistry out there!“ Mit diesen Worten beendete Barry Sharpless die Merck-Schuchardt Lecture 1995 in Göttingen^[1]. Nach etwa zehnjähriger kontinuierlicher Optimierung hatte sich die asymmetrische Dihydroxylierung (AD) von Olefinen zu einer der vielseitigsten katalytischen asymmetrischen Reaktion entwickelt^[2].

Eine naheliegende Ausweitung des AD-Prozesses ist die Übertragung von anderen Heteroatomen als Sauerstoff auf die C-C-Doppelbindung. Tatsächlich war die Osmium-katalysierte^[3] oder Palladium-vermittelte^[4] Aminohydroxylierung von Alkenen bereits seit zwanzig Jahren bekannt. Die dabei entstehenden β -Aminoalkohole sind ein wichtiges Strukturelement in biologisch aktiven Verbindungen sowie der Ausgangspunkt für die Synthese vieler chiraler Liganden. Bevor jedoch diese Reaktion zu einem katalytischen asymmetrischen Prozeß entwickelt werden konnte, mußten zahlreiche Schwierigkeiten überwunden werden.

Nach der ursprünglichen Vorschrift^[3] können Alkene in *racemische*, N-Tosyl-geschützte β -Aminoalkohole in Gegenwart *katalytischer* Mengen Osmiumtetroxid überführt werden [Gl. (a)]. Dabei dient Chloramin T als Stickstoff- und Wasser als

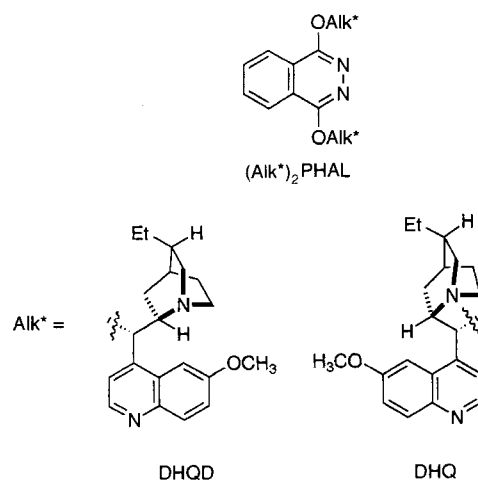


Hydroxyquelle. Doch die Aminohydroxylierung von unsymmetrischen Alkenen kann – im Gegensatz zur AD-Reaktion – zu zwei regioisomeren Produkten führen, was zu Beginn eine größere Beeinträchtigung war. Darüber hinaus konnte die direkte Reaktion von Osmiumtetroxid mit dem Olefin nicht vollständig zurückgedrängt werden, so daß Dirole als Nebenprodukte beobachtet wurden.

Obwohl die erste, allerdings *stöchiometrisch* verlaufende asymmetrische Aminohydroxylierung bereits 1980 beobachtet wurde^[5], „verhinderte“ wahrscheinlich unter anderem die etwa gleichzeitige Entdeckung der Titan-katalysierten asymmetrischen Epoxidierung (AE)^[6] eine frühere Entwicklung der *katalytischen* Aminohydroxylierung.

Seit der Entdeckung der katalytischen AD 1987 gab es zahllose Versuche der Sharpless-Gruppe, auch die „alte“ Aminohydroxylierung asymmetrisch durchzuführen^[7]. Bis vor kurzem führte der naheliegende Ansatz, die bewährten Liganden der

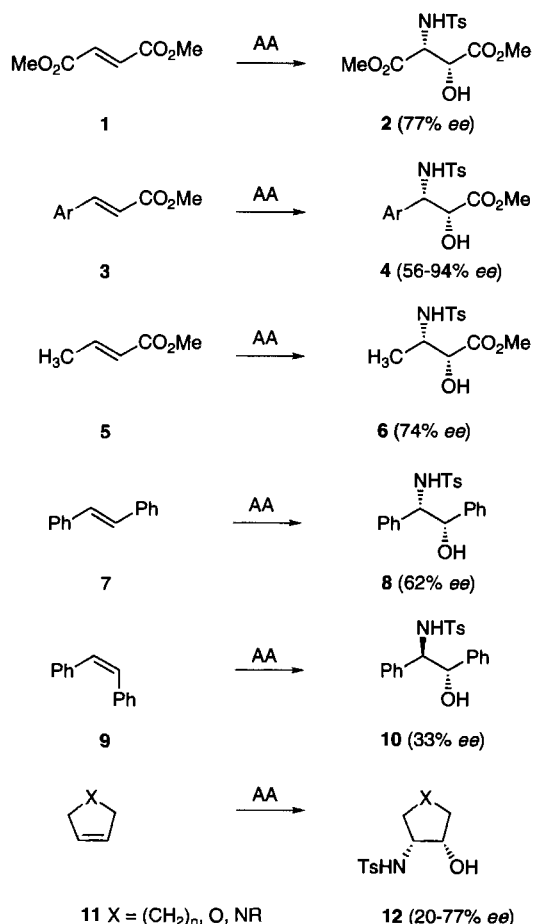
AD-Reaktion zuzufügen, aber ansonsten in enger Anlehnung an die ursprüngliche Vorschrift^[3] zu arbeiten, nur zu extrem geringen Katalysator-Turnover-Zahlen. Der Durchbruch^[8] gelang nicht aufgrund einer plötzlichen konzeptionellen Einsicht, sondern durch das Glück, eine Reihe kleiner Veränderungen durchzuführen, die zwar alle schon einmal vorher probiert worden waren, jedoch nie zur gleichen Zeit. Plötzlich wurden gute Katalysator-Turnover-Zahlen erzielt, und zugleich wurde auch zum ersten Mal eine gute Regioselektivität beobachtet^[7]. Am aufregendsten war aber, daß die Produkte mit moderater bis guter Enantioselektivität erhalten wurden, wobei sich die Liganden (DHQ)₂PHAL und (DHQD)₂PHAL^[9] komplementär in der Unterscheidung der enantiotopen Seiten des Olefins verhiel-



ten. Die asymmetrische Induktion hat die gleiche Richtung wie bei der AD; dies deutet darauf hin, daß der Chiralitätstransfer nach einem ähnlichen Mechanismus abläuft. Darüber hinaus konnten in der Regel durch Umkristallisieren die Produkte enantiomerenrein gewonnen werden.

Welche Alkene können für diese Reaktion eingesetzt werden (Schema 1)? Anders als bei der AD-Reaktion sind auch besonders elektronenarme Olefine geeignete Substrate, wahrscheinlich wegen der stärkeren Polarisierung der Os=NTs-Gruppe im Vergleich zur Os=O-Gruppe. So erhält man ganz allgemein mit Acrylaten gute Ergebnisse in der AA (5 → 6), aber selbst Fumarsäuredimethylester **1** reagiert bereitwillig – **1** ist ein sehr schlechtes AD-Substrat – zu dem 2-Hydroxyaspartamsäurederivat **2**. Zimtsäureester **3** können zu α -Hydroxy- β -aminosäuren **4** umgesetzt werden, wodurch z.B. ein äußerst effektiver Zugang zur Aminosäure der Taxols Seitenkette gefunden wurde^[10]. Einen der bemerkenswertesten Effekte des chiralen Liganden findet man bezüglich der Regioselektivität. Ohne den Liganden erhält man mit den Zimtsäureestern **3** annähernd gleiche Mengen der Regioisomere (d.h. **4** sowie das 2-NHTs,3-OH-Isomer)^[3]. *para*-Substitution der Arylgruppe in **3** durch elektronenarme oder elektronenreiche Gruppen wird gut toleriert,

[*] Priv.-Doz. Dr. O. Reiser
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammanstraße 2, D-37077 Göttingen
Telefax: Int. + 551/39-9465
E-mail: oreiser@gwdg.de



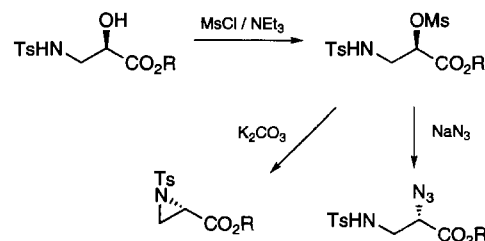
Schema 1. AA: TsNClNa (3.5 Äquiv.), *t*BuOH/H₂O 1/1 oder CH₃CN/H₂O 1/1, Raumtemperatur, K₂[OsO₂(OH)₄] (4 Mol-%), (DHQD)₂PHAL (5 Mol-%); (DHQD)₂PHAL führt zu den enantiomeren Produkten.

dagegen bewirkt *meta*- und besonders *ortho*-Substitution eine Verschlechterung der Enantio- und Regioselektivität. Bislang wurden die meisten Reaktionen in Gegenwart von 4 Mol-% Os/5 Mol-% Ligand durchgeführt, doch bei großen Ansätzen konnte die Katalysatormenge um die Hälfte verringert werden.

Weniger elektronenarme Alkene wie Stilbene (7 und 9) können ebenfalls als Substrate eingesetzt werden, jedoch sind die Enantioselektivitäten generell niedriger. Der direkte Vergleich zwischen 8 und 10 legt zudem nahe, daß (*E*)-Olefine – wie bei der AD-Reaktion – bessere Substrate als (*Z*)-Olefine sind. Trotzdem ist bereits jetzt deutlich, daß (*Z*)-Olefine und im besonderen symmetrische (*Z*)-Olefine nützliche Substrate für die AA sind. (Ihre *syn*-Hydroxylierung führt zu *meso*-Diolen und paßt damit natürlich nicht in das Konzept der asymmetrischen Dihydroxylierung (AD).) Mit cyclischen Olefinen 11 (*n* = 1, 2) sind schon gute Ergebnisse erzielt worden, und auch Heteroatome können hier zugegen sein, solange sie nicht direkt mit der Doppelbindung verknüpft sind^[7].

1,3-, 1,4- und 1,5-Diene sowie bestimmte 1-Alkene haben vielversprechende Resultate in der AA geliefert, jedoch entstehen zusätzliche Regioselektivitäts- und Reaktivitätsprobleme. Olefine, die sich bislang als problematisch erwiesen haben, sind Allylhalogenide, Allylalkohole und Allylamine, sowohl in geschützter wie auch in ungeschützter Form^[7].

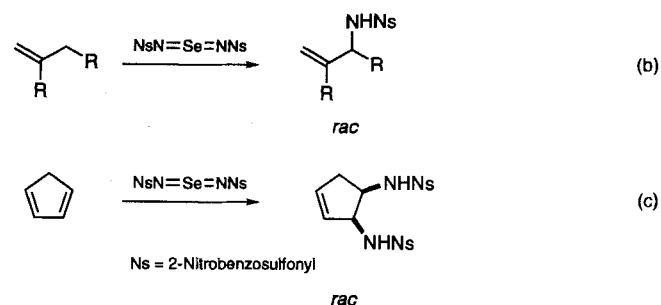
Die Produkte der AA können leicht in Aziridine oder in Vorläufer für α,β -Diaminosäuren umgewandelt werden (Schema 2)^[7]. Auch können manche Derivate wie 4 unter Konfigurationserhaltung entschützt werden^[10], und das trotz der recht



Schema 2. Mögliche Folgereaktionen mit dem Produkt einer AA.

drastischen Bedingungen (HBr, HOAc/Phenol, 75 °C), die für die Entfernung einer *N*-Tosylgruppe nötig sind. Die kürzlich beschriebene Eignung der 2-Nitrobenzosulfonylgruppe als Schutzgruppe für Amine^[11] – einer Gruppe, die die Vorzüge der Tosylgruppe mit denen der leichten Entschützbarkeit vereint – sollte diese und andere Reaktionen, in denen eine C-N-Bindung unter milden Bedingungen gebildet werden soll, beflügeln.

War es zu früh, ein Highlight über diese Reaktion zu schreiben? Bestimmt nicht! Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es zwar noch viele wünschenswerte Verbesserungen, was Substratbreite, Selektivitäten und Reaktionsbedingungen betrifft. Der Einfluß einer großen Zahl von Parametern wie Temperatur, Lösungsmittel und Additive wird aber momentan mit höchster Intensität in der Sharpless-Gruppe untersucht. Beeindruckend ist die Offenheit, mit der Sharpless et al. ihre Entdeckung präsentieren: Gegenwärtig sind nicht nur Kurzmitteilungen, sondern bereits auch ausführliche Arbeiten mit detaillierten experimentellen Vorschriften im Druck. Wenn man zurückschaut auf die große und letztlich erfolgreiche Anstrengung bei der Entwicklung der katalytischen AD-Reaktion, würde man nicht überrascht sein, eine ähnlich schnelle Entwicklung der katalytischen asymmetrischen Aminohydroxylierung zu erleben. Darüber hinaus sind bereits zwei weitere oxidative Aminierungen am Horizont sichtbar: die allylische Aminierung von Olefinen [Gl. (b)] und die 1,2-Diaminierung von 1,3-Dienen [Gl. (c)]^[12]. Können diese nützlichen, allerdings stöchiometrischen Transformationen eines Tages auch katalytisch durchgeführt werden?

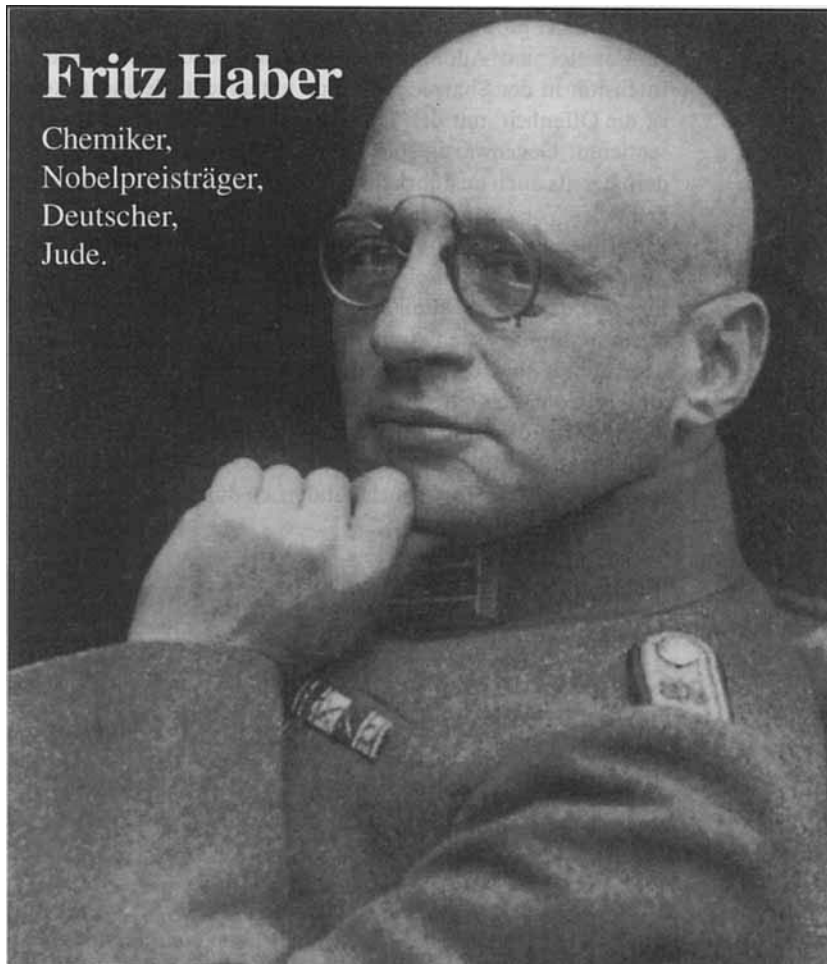


Stichworte: Aminierungen · Asymmetrische Aminohydroxylierung · β -Aminoalkohole · Chloramin T · Osmiumverbindungen

- [1] Universität Göttingen, 28. April 1995. Der Tag der Entdeckung der AA war der 14. Juni 1995.
- [2] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
- [3] 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.
- [4] J. E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2225.
- [5] S. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263.
- [6] T. Katsuki, B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5447.
- [7] K. B. Sharpless, persönliche Mitteilungen.
- [8] G. Li, H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 449; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451.
- [9] H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 447; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 448.
- [10] G. Li, K. B. Sharpless, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, im Druck.
- [11] T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373.
- [12] M. Bruncko, T.-A. V. Khuong, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 454.

Fritz Haber

Chemiker,
Nobelpreisträger,
Deutscher,
Jude.



Eine Biographie von Dietrich Stoltzenberg

1994. XIV, 671 Seiten mit 93 Abbildungen
und 8 Tabellen. DM 98,-. Gebunden.
ISBN 3-527-29206-3

"Als Biograph ist Stoltzenberg erfolgreich,
denn ihm gelingt zweierlei: Er erschließt
dem Leser das komplexe Werk dieses großen,
wenngleich umstrittenen Chemikers, und
er zeichnet den geradezu exemplarischen
Lebensweg eines deutschen Juden in der
ersten Hälfte dieses Jahrhunderts nach..."

Handelsblatt

Dieses Buch ist ein 'Muß' für Historiker und
Naturwissenschaftler sowie für alle, die sich
für die Geschichte Deutschlands im frühen
20. Jahrhundert interessieren.

Ihre Bestellung richten Sie
bitte an Ihre Buchhandlung
oder an:

VCH, Postfach 10 11 61,
D-69451 Weinheim,
Telefax 0 62 01 - 60 61 84
VCH, Hardstrasse 10,
Postfach, CH-4020 Basel

