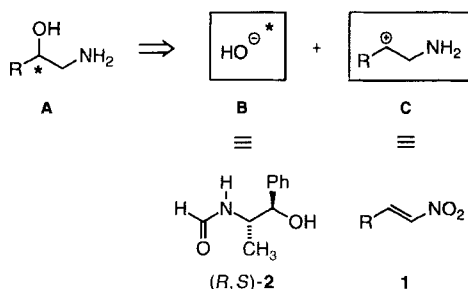


- [15] J. G. McCarty, H. Wise, *Catal. Today* **1990**, *8*, 231–248.
 [16] B. de Collongue, E. Garbowski, M. Primet, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1991**, *87*, 2493–2499.
 [17] P. E. Marti, A. Baiker, *Catal. Lett.* **1994**, *26*, 71–84.
 [18] P. E. Marti, M. Maciejewski, A. Baiker, *Appl. Catal. B* **1994**, *4*, 225–235.
 [19] A. Keshavaraja, A. V. Ramaswamy, *J. Mater. Res.* **1994**, *9*, 837–840.
 [20] S. Davison, R. Kershaw, K. Dwight and A. Wold, *J. Solid State Chem.* **1988**, *73*, 45–51.
 [21] I. B. Inwang, F. Chyad, I. J. McColm, *J. Mater. Chem.* **1995**, *5*, 1209–1213.
 [22] P. Wu, R. Kershaw, K. Dwight, A. Wold, *Mater. Res. Bull.* **1988**, *23*, 475–480.
 [23] V. R. Choudhary, V. H. Rane, *J. Catal.* **1992**, *135*, 310–316.

Enantioselektive Synthese von vicinalen Aminoalkoholen durch Oxa-Michael-Addition**

Dieter Enders*, Andreas Haertwig, Gerhard Raabe und Jan Runsink

Enantiomerenreine 1,2-Aminoalkohole **A** sind charakteristische strukturelle Einheiten vieler Natur- und Wirkstoffe und spielen als chirale Synthesebausteine, Auxiliare und als Liganden bei Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen eine bedeutende Rolle^[1]. Sie können aus Aminosäuren (aus dem chiral pool), durch Racematspaltung oder durch asymmetrische Synthese hergestellt werden. In der Literatur wurden zahlreiche diastereo- und enantioselektive Synthesen beschrieben, die z. B. durch Knüpfung der C-C-^[2] oder der C-N-Bindung^[3], durch Aminohydroxylierung^[4] oder indirekt durch Hydroborierung von Enaminen^[5] zu vicinalen Aminoalkoholen führen. Eine alternative retrosynthetische Analyse führt unter C-O-Bindungsspaltung zu einem Hydroxid-Synthon **B** und einem β -Aminokation-Synthon **C**. Die Oxa-Michael-Addition^[6,7] eines chiralen Hydroxid-Syntheseäquivalents mit absplittbarer Hilfsgruppe, z. B. (–)-(1*R*,2*S*)-*N*-Formylnorephedrin (*R,S*)-**2**, an (*E*)-Nitroalkene **1** (Äquivalente für **C**) sollte daher einen neuen, enantioselektiven Zugang zu den Titelverbindungen **A** eröffnen.

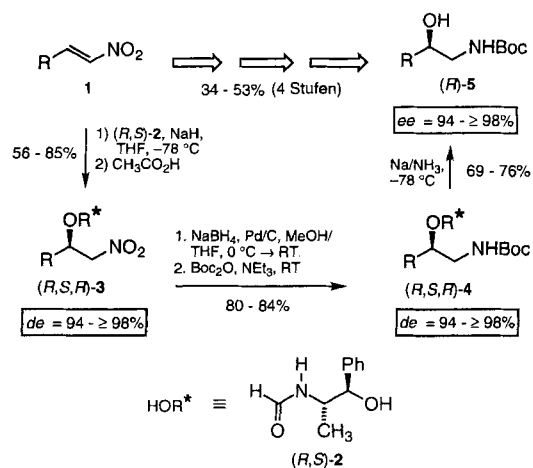


Die Oxa-Michael-Addition wurde bereits 1878 von F. Loydl in seiner Arbeit über die Herstellung von Äpfelsäure aus Fumarsäure veröffentlicht^[8], also fünf Jahre vor der Entdeckung der eigentlichen Michael-Reaktion durch Komnenos sowie Claisen

und Crismer (weitere frühe Arbeiten siehe Lit.^[9]). Später wurde versucht, diese Reaktion diastereo- und enantioselektiv durchzuführen^[10]. Verfahren zur intermolekularen Oxa-Michael-Addition mit Chiralitätsinformation im Acceptor^[11] sowie einige enzymatische Varianten^[12] stehen bereits zur Verfügung. Diastereoselektive intramolekulare Oxa-Michael-Additionen finden insbesondere in der Naturstoffsynthese Anwendung^[13]. Unseres Wissens ist die enantioselektive intermolekulare Oxa-Michael-Addition mit wieder absplittbarer Chiralitätsinformation im sauerstoffhaltigen Nucleophil noch nicht beschrieben worden.

Es ist uns gelungen, durch Verwendung eines enantiomerenreinen Alkoholats unter hoher asymmetrischer Induktion vicinale Aminoalkohole in guten Gesamtausbeuten herzustellen.

Aus (–)-(1*R*,2*S*)-*N*-Formylnorephedrin (*R,S*)-**2**^[14] erhält man mit Natriumhydrid das Alkoholat, das bei –78 °C hoch diastereoselektiv (*de* = 93 bis \geq 98%) und in guten Ausbeuten (60–87%) mit den (*E*)-Nitroalkenen **1a–e** zu den Nitroethern **3a–c** reagiert (Tabelle 1, Schema 1). Durch Flash-Chromatographie erhält man die nahezu diastereomerenreinen Produkte (*R,S,R*)-**3a–c** (*de* = 96 bis \geq 98%).



Schema 1. Enantioselektive Synthese von 1,2-Aminoalkoholen (**5**).

Tabelle 1. Ausbeuten, Diastereomerenüberschüsse und Drehwerte der Nitroether (*R,S,R*)-**3**.

(<i>R,S,R</i>)- 3	R	Ausb. [a] [%]	<i>de</i> [a, b] [%]	$[\alpha]_D^{25}$ (c, CHCl ₃)
a	Me	60 (56)	94 (\geq 96)	–128.8 (1.1)
b	Et	75 (72)	93 (97)	–136.3 (1.1)
c	<i>i</i> Pr	87 (84)	96 (\geq 98)	–130.5 (1.0)
d	<i>t</i> Bu	67 [c]	\geq 98 [c]	–106.6 (1.5)
e	<i>c</i> Hex	85 [c]	94 [c]	–155.1 (1.1)

[a] In Klammern: nach säulenchromatographischer Diastereomerentrennung (SiO₂, Ether oder Ether/Hexan 2/1 bis 1/1). [b] Die *de*-Werte wurden ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt (**3a**, ϵ 300 MHz; **3b–d** 500 MHz). [c] Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Ether/Hexan 3/1); Diastereomerentrennung war bei **3e** nicht möglich.

Durch Vergleich der ¹H-NMR-Spektren beider Diastereomere – NOE-Messungen, Kopplungskonstanten und Ringstromeffekte – lassen sich jeweils eine Vorzugskonformation in Lösung und damit die relative und absolute Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums bestimmen: in den Hauptdiastereomeren zu *R* und in den Unterschußdiastereomeren zu *S*. Bestätigung findet dieses Ergebnis durch eine Kristallstrukturanalyse von (*R,S,R*)-**3b** (Abb. 1)^[15].

[*] Prof. Dr. D. Enders, Dipl.-Chem. A. Haertwig, Dr. G. Raabe, Dr. J. Runsink
 Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
 Professor-Pirlet-Straße 1, D-52074 Aachen
 Telefax: Int. + 241/8888127
 E-mail: Enders@RWTH-Aachen.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Leibniz-Preis und Sonderforschungsbereich 380) und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken den Firmen Degussa AG, BASF AG, Bayer AG und Hoechst AG für Chemikalienspenden.

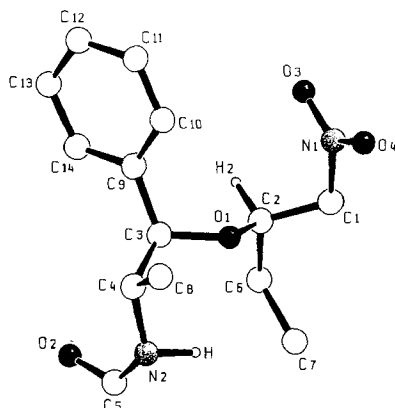


Abb. 1. Struktur des Nitroethers (R,S,R)-3b im Kristall (Schakal-Plot) [17].

Die Reduktion der Nitro- zur Aminogruppe gelingt mit Natriumborhydrid an Pd/C in Methanol/Tetrahydrofuran 1/1 über das Hydroxylamin als Zwischenprodukt^[18]. Die Einführung der Boc-Schutzgruppe kann mit Methanol angereicherten Lösungsmittelgemisch mit Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc₂O) und Triethylamin direkt erfolgen, eine Reinigung der Amine ist nicht notwendig. Nach Flash-Chromatographie erhält man die N-Boc-geschützten Aminoether 4a–e in guten Ausbeuten (80–84%).

Zur racemisierungsfreien Spaltung der Ether zu den Aminoalkoholen 5a–e wird mit Natrium in flüssigem Ammoniak bei –78 °C behandelt^[19]. Die Reaktionszeit muß bei Ausbeuten zwischen 69% und 75% auf 15 min beschränkt werden, da längere Reaktionszeiten zu Ausbeuteverlusten infolge von Nebenreaktionen führen. Das Auxiliär wird bei der Etherspaltung zu (S)-N-Formylamphetamin reduziert, das zurückgewonnen werden kann. Die Gesamtausbeuten betragen über vier Stufen 34–53% bei sehr hohen Enantiomerenüberschüssen von *ee* = 94 bis ≥ 98% (Tabelle 2).

Tabelle 2. Ausbeuten, Diastereomerenüberschüsse und Drehwerte der Aminoalkohole 5.

(R)-5	R	Ausb. (4) [%]	Ausb. (5) [%]	<i>ee</i> [%]	$[\alpha]_D^{24}$ (c, CHCl ₃)
a	Me	80	75	≥ 96 [a]	–23.2 (0.6)
b	Et	83	69	≥ 96 [a]	–16.2 (1.1)
c	<i>i</i> Pr	84	74	≥ 98 [b]	–19.4 (0.9)
d	<i>t</i> Bu	84	76	≥ 98 [b]	–28.8 (1.2)
e	cHex	83	75	94 [c]	–19.4 (1.3)

[a] ¹H-NMR-spektroskopisch mit (–)-(R)-1-(9-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol als Cosolvens bestimmt. [b] Durch GC-Analyse an chiraler stationärer Phase (Heptakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)-β-Cyclodextrin/Polysiloxan, 25 m, 0.25 mm Innendurchmesser) und ¹H-NMR-spektroskopisch mit (–)-(R)-1-(9-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol als Cosolvens bestimmt. [c] ¹H-NMR-spektroskopisch nach Veresterung mit Mosher's-Reagens bestimmt [20].

Die beschriebene asymmetrische Oxa-Michael-Addition eröffnet unter konjugierter nucleophiler Hydroxylierung von (*E*)-Nitroalkenen einen effizienten Zugang zu nahezu enantiomerenreinen, vicinalen Aminoalkoholen. Da das chirale Ephedra-Alkaloid Norephedrin im Handel erhältlich ist, können beide Enantiomere der Aminoalkohole und damit vielseitig einsetzbare Synthesebausteine synthetisiert werden^[21].

Experimentelles

(–)-(R,S,R)-3a–e: Zu einer Suspension von 24 mg (1 mmol) Natriumhydrid in 10 mL THF wird bei Raumtemperatur (RT) eine Lösung von 215 mg (1.2 mmol) (–)-N-Formylnorephedrin in 15 mL THF gegeben. Die Suspension wird auf

–78 °C gekühlt, 1 mmol des (*E*)-Nitroalkens 1a–e in 1 mL THF zugegeben und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Durch Zugabe von Eisessig bei –78 °C und anschließendes Erwärmen auf RT wird die Reaktion nach 24–96 h beendet. Man gibt die Reaktionslösung in Wasser, extrahiert viermal mit je 20 mL Ether und wäscht mit gesättigter NaHCO₃- und gesättigter NaCl-Lösung. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden die gelblichen, öligen Rohprodukte durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Ether oder Ether/Hexan 3/1 bis 1/1) gereinigt, und man erhält farblose Öle (R,S,R)-3c, d oder Feststoffe (R,S,R)-3a, b, e.

(R,S,R)-4a–e: Zu einer Suspension von 1 mmol Nitroether 3 und 50 mg Pd/C (10%) in 20 mL Methanol/THF 1/1 werden bei 0 °C 151 mg (4 mmol) NaBH₄ gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei dieser Temperatur und dann 3 d bei RT gerührt. Pd/C wird über Celite abfiltriert und mit 30 mL Methanol gewaschen. Zu dieser Lösung gibt man bei RT 218 mg (1 mmol) Boc₂O und 5 mL Triethylamin (DC-Kontrolle). Nach 1–2 h wird die Reaktionslösung eingeeengt, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels werden die erhaltenen Öle durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Ether/Hexan 1/1 bis 1/3) gereinigt. (R)-5a–e: Zu 25 mL flüssigem Ammoniak werden bei –78 °C 58 mg (2.5 mmol) Natrium gegeben. Anschließend wird langsam 1 mmol des N-Boc-geschützten Aminoethers 4a–e in 10 mL THF zugetropft und die Reaktion nach 15 min durch Zugabe einer gesättigten NH₄Cl-Lösung bei –78 °C beendet. Nach Abdampfen des Ammoniaks wird der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Ether/Hexan 1/1 bis 2/1) gereinigt. Man erhält farblose Flüssigkeiten (5a–c) oder Feststoffe (5d, e). Als zweite Fraktion kann (S)-N-Formylamphetamin in 70–75% Ausbeute isoliert werden.

Eingegangen am 9. Mai,
veränderte Fassung am 8. Juli 1996 [Z 9108]

Stichworte: Aminoalkohole · Asymmetrische Synthesen · Michael-Additionen · Nitroalkene · Synthesemethoden

- [1] Übersichtsartikel: a) R. Henning, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, *38*, 460–464; b) K. Tomioka, *Synthesis* **1990**, 541–549; c) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49–69; d) Y. Ohfun, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 360–366; e) A. Golebiowski, J. Jurczak, *Synlett* **1993**, 241–245; f) T. Kunieda, T. Ishizuka in *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 12 (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, New York, **1993**, S. 411–444; g) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835–875.
- [2] a) H. Sasai, N. Itoh, T. Suzuki, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 855–858; b) H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, S. Arai, M. Shibasaki, *ibid.* **1993**, *34*, 2657–2660; c) R. Chinchilla, C. Nájera, P. Sánchez-Agulló, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1393–1402; d) N. Kise, N. Inakoshi, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 909–912; e) H. Sasai, T. Tokunaga, S. Watanabe, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388–7389; f) R. E. Marti, J. Heinzer, D. Seebach, *Liebigs Ann.* **1995**, 1193–1215; g) D. Enders, U. Reinhold, *ibid.* **1996**, 11–26; h) *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1332–1334; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1219–1222; i) T. Wirth, *ibid.* **1996**, *108*, 65–67 bzw. **1996**, *35*, 61–63, zit. Lit.
- [3] a) J. M. Klunder, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3710–3712; b) M. Brunner, L. Mußmann, D. Vogt, *Synlett* **1993**, 893–894; c) C. E. Harris, G. B. Fischer, D. Beardsley, L. Lee, C. T. Goraliski, L. W. Nicholson, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7746–7751; d) H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3219–3222; e) J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 389–390; f) C. H. Senanayake, R. D. Larsen, L. M. DiMichele, J. Liu, P. H. Toma, R. G. Ball, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1501–1506.
- [4] G. Li, H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 449–452; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451–454.
- [5] a) C. T. Goraliski, D. L. Hasha, L. W. Nicholson, D. Zakett, G. B. Fischer, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3251–3254; b) G. B. Fischer, C. T. Goraliski, L. W. Nicholson, D. L. Hasha, D. Zakett, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2026–2034.
- [6] Übersicht zur Oxa-Michael-Addition an Nitroalkene: V. V. Perealkin, E. S. Lipina, V. M. Berestovitskaya, D. A. Efremov, *Nitroalkenes*, Wiley, Chichester, **1994**, S. 67–73.
- [7] a) J. R. Hwu, N. Wang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 427–428; b) J. M. Aizpurua, M. Oiarbide, C. Palomo, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5361–5364; c) A. Kamimura, N. Ono, *ibid.* **1989**, *30*, 731–734; d) A. Kamimura, H. Sasanai, T. Hashimoto, T. Kawai, K. Hori, N. Ono, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2437–2442; e) A. G. M. Barrett, S. A. Lebold, *ibid.* **1990**, *55*, 3853–3857; f) K. Hori, S. Higuchi, A. Kamimura, *ibid.* **1990**, *55*, 5900–5905; g) A. G. M. Barrett, P. D. Weipert, D. Dhanak, R. K. Husa, S. A. Lebold, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9820–9824; h) A. G. M. Barrett, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 95–127; i) J. L. Duffy, J. A. Kurth, M. J. Kurth, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1259–1260; j) N. Garg, N. Hossain, J. Chattopadhyaya, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5273–5278; k) A. G. M. Barrett, D. J. Rys, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1009–1017.

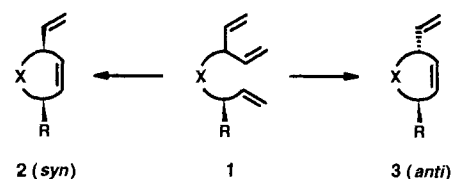
- [8] F. Loydl, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1878**, 192, 80–89.
 [9] a) T. Purdie, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 2238; b) L. Claisen, L. Crismer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 218, 129–144; c) C. Liebermann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 1876–1879; d) C. F. Koelsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 437–439.
 [10] Übersicht zur Oxa-Michael-Addition: A. Berkessel, *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952– Vol. E21e, **1995**, S. 4818–4856.
 [11] a) S. Thaisrivongs, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7407–7413; b) J. Mulzer, M. Kappert, G. Huttner, I. Jibril, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 726–727; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 704–705; c) A. Bernardi, S. Cardani, C. Scolastico, R. Villa, *Tetrahedron* **1990**, 46, 1987–1998; d) S. Cardani, C. Scolastico, R. Villa, *ibid.* **1990**, 46, 7283–7288; e) A. Dondoni, A. Marra, P. Merino, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3324–3336; f) T. Hosokawa, T. Yamanaka, M. Itotani, S.-I. Murahashi, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6159–6167.
 [12] a) T. Kitazume, T. Ikeya, K. Murata, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1331–1333; b) M. A. Findeis, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2838–2848.
 [13] a) S. S. Ko, L. L. Klein, K.-P. Pfaff, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4415–4418; b) C. Iwata, K. Hattori, S. Uchida, T. Imanishi, *ibid.* **1984**, 25, 2995–2998; c) B. D. Roth, W. H. Roark, *ibid.* **1988**, 29, 1255–1258; d) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6682–6690; e) V. S. Martin, M. T. Nuñez, M. A. Ramirez, M. A. Soler, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 763–766; f) T. Mandai, M. Ueda, K. Kashiwagi, M. Kawada, J. Tsuji, *ibid.* **1993**, 34, 111–114; g) J. M. Palazón, M. A. Soler, M. A. Ramirez, V. S. Martin, *ibid.* **1993**, 34, 5467–5470; h) M. A. Soler, J. M. Palazón, V. S. Martin, *ibid.* **1993**, 34, 5471–5474; i) D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2446–2453; j) S. D. Burke, K. W. Jung, J. R. Phillips, R. E. Perri, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 703–706.
 [14] Die spektroskopischen Daten des Auxiliars stimmen mit denen aus der Literatur überein: a) R. Vilvala, T. Haapanen, *Acta Pharm. Fenn.* **1980**, 89, 253–257; b) B. D. Berrang, A. H. Lewin, F. I. Carroll, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2643–2647; c) I. A. Al-Meshal, M. Nasir, F. S. El-Ferali, *Phytochemistry* **1986**, 25, 2241–2242.
 [15] Einkristalle wurden bei Raumtemperatur aus Ether/Hexan-Gemischen gewonnen: monoklin, Raumgruppe $P2_1$ (Nr. 4), $a = 7.392(1)$, $b = 8.984(6)$, $c = 12.202(1)$ Å, $\beta = 106.728(6)^\circ$; $V = 776.04$ Å³, $Z = 2$, $M_{\text{per}} = 280.33$, $\rho_{\text{ver}} = 1.200$ g cm⁻³; Gesamtzahl der Elektronen pro Elementarzelle 300; Enraf-Nonius-CAD4-Vierkreisdiffraktometer, Mo_{K α} -Strahlung (Graphit-Monochromator, $\lambda = 0.71069$ Å); Strukturlösung durch Direkte Methoden (GEN-SIN, GENTAN aus XTAL3.2 [16], Positionen der Wasserstoffatome wurden berechnet; 1576 beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$], 181 Parameter verfeinert, $R = 0.053$, $R_w = 0.034$; maximale Restelektronendichte ± 0.3 e Å⁻³; die Konfiguration an C2 wurde unter Verwendung der bekannten Konfigurationen an C3 und C4 festgelegt. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-91“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB21EZ (Telefax: Int. +1223/336033; E-mail: teched@chemcrs.cam.ac.uk).
 [16] S. R. Hall, H. D. Flack, J. M. Stewart *XTAL3.2 Reference Manual*, Universities of Western Australia, Genf, Maryland, Lamb: Perth **1992**.
 [17] E. Keller, *Chem. Unserer Zeit* **1986**, 20, 178–181.
 [18] a) M. Petrini, R. Ballini, G. Rosini, *Synthesis* **1987**, 713–714; b) A. S. Kende, J. S. Mendoza, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1699–1702.
 [19] L. F. Tietze, A. Dölle, K. Schiemann, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1366–1367; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1372–1373.
 [20] a) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543–2549; b) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512–519.
 [21] Alle neuen Verbindungen wurden IR-, NMR- und massenspektroskopisch untersucht und lieferten korrekte Elementaranalysen.

Eine katalysatorspezifische, stereokontrollierte Ringschlußmetathese**

Christoph M. Huwe, Janna Velder und Siegfried Blechert*

Ringschluß-Olefinmetathesen werden zunehmend zur Synthese ungesättigter Carbo- und Heterocyclen eingesetzt^[1]. Diastereoselektive Ringschlußmetathesen wurden dabei unseres Wissens bisher nicht untersucht^[2]. Wir haben uns kürzlich mit der Synthese chiraler, α -substituierter Heterocyclen aus Aminosäurederivaten beschäftigt^[3,4] und das Chiralitätszentrum für stereokontrollierte Folgereaktionen der durch die Metathese erzeugten Doppelbindung zur Naturstoffsynthese genutzt^[3].

Natur- oder Wirkstoffe wie einige Pheromone oder Glycosidaseinhibitoren enthalten α,α' -disubstituierte Pyrrolidin- oder Piperidineinheiten^[5,6]. Wir interessierten uns daher für Ringschlußmetathesen, bei denen ein vorhandenes Chiralitätszentrum die Cyclisierung mit einer prochiralen Dieneinheit steuert, um so selektiv *syn*- oder *anti*- α,α' -disubstituierte Verbindungen wie **2** oder **3** zu erhalten (Schema 1). Bei diesen Untersuchungen fanden wir bei einer Fünfringcyclisierung eine unerwartete Katalysatorspezifität, bei der die acyclische Vorstufe **1** wahlweise bevorzugt zum *syn*- oder *anti*-Produkt reagiert.



Schema 1. Prinzip der Generierung eines neuen Stereozentrums durch Ringschlußmetathese.

Das Konzept unserer diastereoselektiven Olefinmetathese setzt voraus, daß die beiden Olefine am Prochiralitätszentrum nicht miteinander reagieren und daß der primäre Angriff des Katalysators an der Doppelbindung des Chiralitätszentrums erfolgt. Bei den von uns verwendeten Grubbs-Ruthenium-^[7] (abgekürzt: [Ru], [Cl₂(PCy₃)₂Ru=CHPh], Cy = Cyclohexyl) und Schrock-Molybdän-Katalysatoren^[8] (abgekürzt: [Mo], [PhMe₂CCH=Mo=N{2,6-(iPr)₂C₆H₃}-{OCMe(CF₃)₂}]₂) können sterische Effekte die Metathese deutlich verlangsamen^[1a]. Wir haben deshalb die prochiralen Olefine mit einer zusätzlichen Methylgruppe versehen und durch Verwendung eines 1,4-Diens den Ringschluß zwischen diesen beiden Doppelbindungen ausgeschlossen. Synthetisiert wurden die in die Metathese eingesetzten Triene ausgehend von den bekannten Cbz-Aminoalkoholen **4**^[4] und **5**^[9] (Schema 2). Die prochirale Diallyleinheit ließ sich durch Addition von Propinylboran bzw. -borat^[10] an das Tetrolimin und anschließende Birch-Reduktion leicht herstellen. Die Ausbeute an **8** und **9** betrug 53 bzw. 60%. Da eine Ringschlußmetathese mit den eingesetzten Katalysatoren nicht in Gegenwart eines basischen Amins gelingt, wurden die Trifluoracetamide **10** und **12** sowie das 2-Oxazolidinon **13** hergestellt. Der Einsatz des Heterocyclen könnte dabei zu

[*] Prof. Dr. S. Blechert, Dipl.-Chem. C. M. Huwe, Dr. J. Velder
 Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin
 Straße des 17. Juni 135, D-10623 Berlin
 Telefax: Int. + 30/314-23619
 E-mail: sibl@wap0105.chem.tu-berlin.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken dem Land Berlin für ein Promotionsstipendium (C.M.H.).