

Tabelle 1. Ausgewählte Abstände [pm] und Winkel [°] aus der Elektronenbeugungsanalyse von 1[a].

N-O	146.2(8)	N-O-N	105.2(26)	F-C-F	109.3(2)
N-C	143.5(4)	C-N-C	117.9(12)	tilt(CF ₃)[b]	2.7(11)
C-F	132.3(2)	O-N-C	109.3(8)	τ(CF ₃)[c]	1.8(23)

[a] Die Fehlergrenzen beziehen sich auf die letzte Stelle und sind 3σ-Werte. [b] Abknickwinkel zwischen C₃-Achse der CF₃-Gruppe und O-N-Bindung in der CNC-Ebene. [c] Torsionswinkel der CF₃-Gruppen um O-N-Bindung. Für τ = 0° ist jede CF₃-Gruppe gestaffelt zur gegenüberliegenden N-C-Bindung angeordnet.

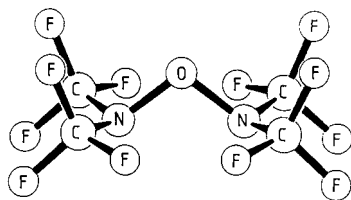


Abb. 2. Molekülstruktur von 1.

Die Ergebnisse der Strukturaufklärung sind in Tabelle 1 zusammengefasst, und das Molekülmodell ist in Abbildung 2 dargestellt. Eine Verdrehung der beiden (CF₃)₂N-Gruppen um die O-N-Bindungen um mehr

als 5°, d. h. eine Verringerung der Molekülsymmetrie von C_{2v} auf C₂, hat eine Verschlechterung der Anpassung zur Folge. Versuche, die experimentellen Intensitäten mit den Strukturen I oder III anzupassen, führten einerseits zu einer deutlich schlechteren Übereinstimmung und andererseits zu F...F- oder F...N-Wechselwirkungen zwischen den beiden (CF₃)₂N-Gruppen (ca. 200 pm oder kürzer). Diese Konformationen können also ausgeschlossen werden.

Die Konformation von 1 (Struktur II) unterscheidet sich von der für die Modellverbindung H₂N-O-NH₂ theoretisch vorhergesagten (Struktur III) in erster Linie wegen der unterschiedlichen sterischen Ansprüche der Substituenten. Bei Substitution der H-Atome durch CF₃-Gruppen werden die Strukturen I und III stark destabilisiert, da sich die Fluoratome sowie Fluor- und Stickstoffatome sterisch abstoßen. Die O-N-Bindungen in 1 (146.2(8) pm) sind länger als die in (CF₃)₂N-OH (140(3) pm^[8]), (CF₃)₂N-OCH₃ (142.4(28) pm^[9]) oder (CF₃)₂N-ONO (141.0(15) pm^[10]), aber kürzer als die O-N(sp²)-Abstände in O₂N-O-NO₂ (149.2(4) pm^[11]) oder in (CF₃)₂NO-NO (157.2(21) pm). Trotz der zu erwartenden Abstoßungen zwischen den beiden syn-orientierten freien Elektronenpaaren der Stickstoffatome sowie zwischen den Fluoratomen der (CF₃)₂N-Gruppen sind der N-O-N-Winkel (105.2(26)°) und der daraus resultierende N-N-Abstand (232 pm) erstaunlich klein.

Eingegangen am 13. Februar 1997 [Z 10111]

Stichworte: Fluor · Elektronenbeugung · Stickstoff · Strukturaufklärung

- [1] K. I. Gobbato, M. F. Klapdor, D. Mootz, W. Poll, S. E. Ulic, H. Willner, H. Oberhammer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2433; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2244.
- [2] B. Krumm, A. Vij, R. J. Kirchmeier, J. M. Shreeve, H. Oberhammer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 645; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 586.
- [3] Alternative Bezeichnung: N,N'-Oxobis[1,1,1-trifluor-N-(trifluormethyl)]methanamin.
- [4] R. N. Haszeldine, A. E. Tipping, *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 1236.
- [5] In einer abschmelzbaren 30-mL-Quarzampulle wurden 0.5 mmol aktiviertes CsF vorgelegt und anschließend bei -196°C 4 mmol CF₃NCF₂ und 2 mmol OF₂ einkondensiert. Die Ampulle wurde unter Vakuum abgeschmolzen. Nach 2 d bei -78°C wurde die Reaktionstemperatur innerhalb von weiteren 2 d in 10°-Schritten auf 25°C erhöht. Nach insgesamt 6 d trennte man das Reaktionsgemisch durch fraktionierende Kondensation. 1 konnte bei -60°C im statischen Vakuum in eine auf -196°C gekühlte Glasampulle einkondensiert werden. Nach zweimaliger Wiederholung dieses Verfahrens wurde 1 laut IR-, Raman-, ¹³C-NMR- und ¹⁹F-NMR-Spektren in 99%iger Reinheit erhalten (Ausbeute 90%). Achtung! Bei Nichteinhalten der Temperaturführung findet

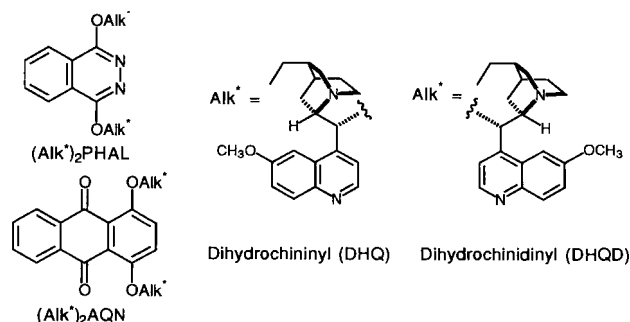
eine unkontrollierte Reaktion (Explosion) statt. OF₂ ist ein extrem starkes Lungengift. Nach mehreren Wochen bei Raumtemperatur zersetzt sich 1 zum violetten (CF₃)₂NO und zu (CF₃)₂NN(CF₃)₂, was IR- und ¹⁹F-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden kann.

- [6] G. Leroy, J.-P. Dewispelaere, H. Benkadour, D. Riffi Tamsamani, C. Wilante, *J. Mol. Struct. (Theochem.)* **1995**, *334*, 137.
- [7] Die Elektronenbeugungsintensitäten wurden mit einem Gasdiffraktograph bei Kameraabständen (Abstand Gasdüse-Photoplate) von 25 und 50 cm und mit einer Beschleunigungsspannung von ca. 60 kV aufgenommen. Die Temperatur des Probengefäßes betrug -38°C (Dampfdruck ca. 15 mbar), die der Gaseinlaßdüse 15°C. Die Photoplateen wurden mit den üblichen Verfahren (H. Oberhammer, W. Gombler, H. Willner, *J. Mol. Struct.* **1981**, *70*, 273) ausgewertet und Intensitäten in den s-Bereichen 20-180 und 80-350 nm⁻¹ wurden für die Strukturermittlung verwendet ($s = (4\pi/\lambda)\sin(\theta/2)$, λ = Elektronenwellenlänge, θ = Streuwinkel).
- [8] C. Glidewell, C. J. Marsden, A. G. Robiette, G. M. Sheldrick, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1972**, 1735.
- [9] B. Casper, J. Jakob, R. Minkwitz, H. Oberhammer, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 653.
- [10] H. G. Ang, M. F. Klapdor, W. L. Kwik, Y. W. Lee, H. G. Mack, D. Mootz, W. Poll, H. Oberhammer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6929.
- [11] B. W. McClelland, L. Hedberg, K. Hedberg, K. Hagen, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3789.

N-Bromacetamid – eine neue Stickstoffquelle für die katalytische asymmetrische Aminohydroxylierung**

Milan Bruncko, Gunther Schlingloff und K. Barry Sharpless*

Die β-Aminoalkohol-Einheit ist ein häufig auftretendes Strukturelement in biologisch aktiven Verbindungen. Neue Entwicklungen von uns^[1] und anderen^[2] haben zu praktischen, metallkatalysierten Wegen für deren asymmetrische Synthese geführt. In unserer kürzlich entdeckten asymmetrischen Aminohydroxylierung (AA)^[1] werden Olefine in nur einem Schritt in nichtracemische, geschützte Aminoalkohole überführt. Verwendet werden dabei katalytische Mengen an Osmium(VIII) und Derivate von Cinchonaalkaloiden (Schema 1) über einen Prozeß, der stark an die bereits etablierte asymmetrische Dihydroxylierung von Olefinen (AD) erinnert.^[3] Wir fanden nun

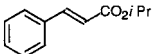
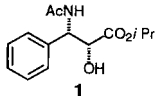
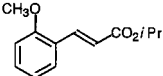
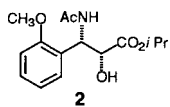
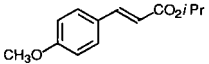
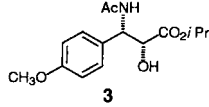
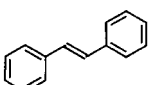


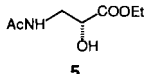


Schema 1.

[*] Prof. K. B. Sharpless, Dr. M. Bruncko, Dr. G. Schlingloff
The Scripps Research Institute
Department of Chemistry BCC 315
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. +619/784-7562
E-mail: sharpless@scripps.edu

[**] Wir danken den National Institutes of Health (GM 28384), der W. M. Keck Foundation und dem Skaggs Institute for Chemical Biology für finanzielle Unterstützung. G. S. dankt für ein Postdoktoranden-Stipendium des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Ciba-Geigy-Jubiläums-Stiftung.

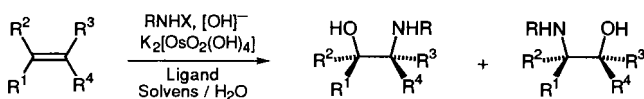
Tabelle 1. Acetamid-vermittelte asymmetrische Aminohydroxylierung verschiedener Olefine. [a]

Eintrag	Substrat	Produkt [b]	Regio-selektivität [c]	<i>ee</i> -Werte [%] [d],[e] (DHQ) ₂ PHAL	<i>ee</i> -Werte [%] [d],[e] (DHQD) ₂ PHAL	Ausb. [%] [f]
1			> 20:1	99	– 99	81
2			> 20:1	99	– 99	72
3 [g]			> 20:1	99	– 99	71
4 [h]			–	94	– 93	50
5 [i]			> 20:1	89	– 90	46

[a] Bedingungen siehe Experimentelles. [b] Produkte der (DHQ)₂PHAL-Katalysereaktion. [c] ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [d] Mit HPLC (Einträge 1–4) oder GC (Eintrag 5) an chiralen Phasen bestimmt. [e] Negativwerte bezeichnen die Bildung des entgegengesetzten Enantiomers (Produkte der (DHQD)₂PHAL-Reaktionen). [f] Isolierte Ausbeute der reinen Produkte 1–5 nach Chromatographie an Silicagel. [g] Lösungsmittel: *t*BuOH/Wasser 1:1. [h] KOH als Base und ein *n*PrOH/Wasser-Gemisch (1:1) wurden verwendet. [i] Lösungsmittel: CH₃CN/Wasser 1:1.

Bedingungen, welche in Ergänzung zu Sulfonamiden^[1a–c] und Carbamaten^[1d] auch Amide als Stickstoffquelle in dieser Reaktion zulassen.

Alkalimetallsalze von *N*-Chlorcarboxamiden neigen zur Hofmann-Umlagerung.^[4] Wir fanden jedoch, daß diese Konkurrenzreaktion vollständig unterdrückt wird, wenn man bei 4°C arbeitet und die stabileren *N*-Bromderivate verwendet.^[5] In Anwesenheit von 4 Mol-% Kaliumosmat-Dihydrat und 5 Mol-% der Alkaloidliganden der „zweiten Generation“^[3] reagierte eine Vielzahl an Alkenen glatt mit 1.1 Äquivalenten des Oxidationsmittels/Stickstoffdonors und führte in guter Ausbeute und mit hohem Enantiomerenüberschuß zu vicinalen Aminoalkoholen (Schema 2).



Schema 2.

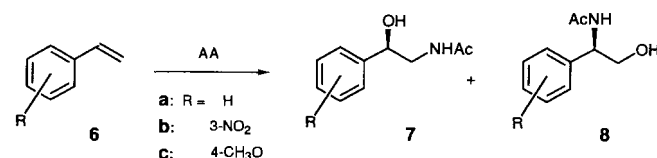
Für jede der in Tabelle 1 aufgeführten Olefinklassen wurden die Reaktionsparameter hinsichtlich Ligand, Lösungsmittel, Base^[6] oder dem Verhältnis Base/Oxidationsmittel optimiert. Mit der Wahl zwischen den jeweiligen „pseudoenantiomeren“ Alkaloidliganden sind beide Produkt-Enantiomere zugänglich.^[3]

Ein wesentlicher Vorzug dieses Systems besteht darin, daß eine stöchiometrische Menge an Oxidationsmittel ausreicht (siehe Lit.^[11]), was die Isolierung und Reinigung des Produkts

wesentlich vereinfacht. Der Einsatz von Oxidationsmittel im Überschuß erwies sich darüber hinaus als nicht vorteilhaft.

Wie bei den auf Sulfonamiden und Carbamaten basierenden Varianten^[1] gehören Zimtsäureester zu den besten Substraten (Tabelle 1, Einträge 1–3).^[7] Während sich bei *cis*-Stilben vorwiegend Diol bildete, wurde mit *trans*-Stilben der *threo*-Aminoalkohol **4** in 50% Ausbeute (neben 10% Diol) und mit hohem Enantiomerenüberschuß erhalten (Eintrag 4). Acrylsäureethylester ergab laut ¹H-NMR-Analyse als Hauptprodukt das Isoserinderivat (Isoserin/Serin-Verhältnis >20:1, Eintrag 5).

Im Falle der Styrole hängt die Regioselektivität stark von der Wahl des Lösungsmittels und des Liganden ab (Schema 3). Bei-



Schema 3.

spielsweise führen alkoholische Reaktionsmedien zu einer leicht bevorzugten (**8/7** = 1.1–2.5:1) Einführung des Stickstoffsubstituenten in die Benzyllposition (Regioisomer **8**, Tabelle 2), während man in Acetonitril das andere Regioisomer **7** in deutlich höherem Ausmaß erhält (**7/8** = 2–13:1). In der Regel erhielt man die benzyllischen Amide in höherer Induktion als die Benzylalkohole, aber mit den Phthalazinliganden war die Regio-

Tabelle 2. Verbesserte Regioselektivität der asymmetrischen Aminohydroxylierung von Styrolderivaten bei Verwendung von AQN-Liganden [a].

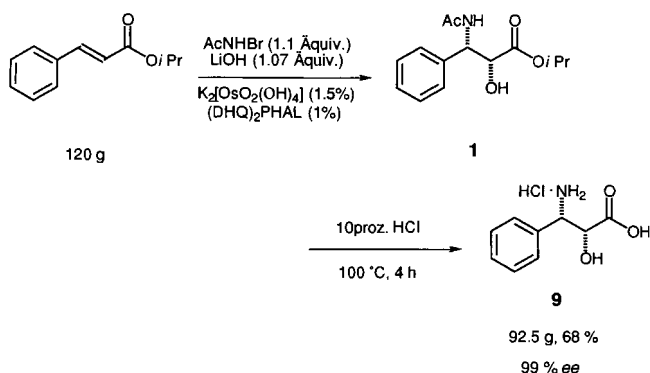
Eintrag	Olefin	Solvens	Ligand [b]	Verhältnis [c] 7/8	ee-Werte[d] [%] 7 8	Ausb. [e] [%]
1	6a	nPrOH	PHAL	1:1.1	83 91	72
2	6a	CH ₃ CN	PHAL	6:1.1	88 – [f]	55
3	6a	CH ₃ CN	AQN	13:1	88 – [f]	36
4	6b	nPrOH	PHAL	1:1.4	75 93	78
5	6b	CH ₃ CN	PHAL	2:1	81 86	49
6	6b	CH ₃ CN	AQN	4:1	94 92	54
7	6c	nPrOH	PHAL	1:2.5	62 96	83
8	6c	CH ₃ CN	PHAL	2.4:1	84 85	76
9	6c	CH ₃ CN	AQN	9:1	86 – [f]	58

[a] Bedingungen: siehe Experimentelles. [b] Es wurde das DHQD-Derivat verwendet. [c] ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [d] Mit HPLC an chiraler Phase bestimmt. [e] Die Ausbeuten beziehen sich auf die nach Chromatographie an Silicagel erhaltenen Isomergemische. [f] Nicht bestimmt.

selektivität nur gering. Die von uns kürzlich vorgestellten Anthrachinon(AQN)-Liganden (siehe Schema 1)^[8] sind jedoch wesentlich effektiver; sie führen bei dieser Olefinklasse zu guter Regioselektion (Tabelle 2, Einträge 3, 6, 9). Damit stehen AA-Vorschriften zur Verfügung, mit denen die Synthese der jeweiligen regioisomeren β -Aminoalkohole aus Styrolderivaten möglich ist: Phenylglycinole **8** unter Verwendung der Carbamat-AA mit Phthalazinliganden,^[9] und die Regioisomere vom Adrenalin-Typ mit der Acetamid-AA/Anthrachinonligand-Kombination.^[10] Unabhängig vom regiochemischen Ergebnis stimmt die Stereoselektivität dieser Acetamid-AA mit den entsprechenden Regeln für die AD überein.^[3, 11] So führen die von Dihydrochinin abgeleiteten Liganden (DHQ-Klasse) zu einer Oxidation von der α -Seite des Olefins, während die diastereomeren Dihydrochinindinliganden (DHQD-Klasse) einen Angriff von der β -Seite der Doppelbindung bewirken.

Mit dieser effizienten, neuen Methode faßten wir die Synthese von (2R,3S)-3-Phenylisoserin^[12] in größerem Maßstab ins Auge. Diese Verbindung ist ein Vorläufer für die Seitenketten der Cytostatica Taxol und Taxotere. Ein im Vergleich zur Standardvorschrift 630fach größerer Ansatz mit beträchtlich reduzierter Katalysatormenge (1.5 Mol-% Osmatsalz und 1 Mol-% (DHQ)₂PHAL) beeinflusste den Ausgang der Katalysereaktion nicht negativ.^[13] Das AA-Produkt konnte durch Kristallisation der aufgearbeiteten Reaktionsmischung aus Essigester/Hexan und eine zweite Fraktion aus Diethylether gewonnen werden. Anschließende Hydrolyse ergab den enantiomerenreinen Aminoalkohol als Hydrochloridsalz in 68 % Gesamtausbeute über zwei Stufen (Schema 4).^[12]

Bei der hier vorgestellten dritten Variante der AA wird N-Bromacetamid als Stickstoffquelle verwendet. Mit Styrol deriva-



Schema 4. Eine auf der Acetamid-AA basierende Synthese im großen Maßstab.

ten als Substraten kehrt sich die Regiochemie verglichen mit der des Carbamat-Verfahrens^[14, 9] um. Eine effiziente Synthese von (2R,3S)-3-Phenylisoserin in großem Maßstab verdeutlicht das beträchtliche Potential dieser jüngsten Variante der osmium-katalysierten asymmetrischen Aminohydroxylierung.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift (am Beispiel von Zimtsäureisopropylester)^[12]: In 3 mL einer Lösung von LiOH · H₂O (42.8 mg, 1.02 mmol) in Wasser wurde K₂[OsO₂(OH)₄] (14.7 mg, 0.04 mmol, 4 Mol-%) unter Rühren gelöst. Nach Zugabe von tBuOH (6 mL) und (DHQ)₂PHAL (39 mg, 0.05 mmol, 5 Mol-%) wurde 10 min gerührt; dabei bildete sich eine klare Lösung. Nach Zugabe von Wasser (6 mL) kühlte man die Mischung auf 4 °C. Man fügte Zimtsäureisopropylester (190 mg, 1 mmol) und anschließend N-Bromacetamid^[5] (151.8 mg, 1.1 mmol) in einer Portion hinzu (was zu sofortiger Grünfärbung der Lösung führte), und die Mischung wurde bei derselben Temperatur heftig gerührt. Der Verlauf der Reaktion wurde mit Dünnschichtchromatographie und pH-Kontrolle verfolgt (vollständiger Umsatz bei pH 7). Nach 20 h Reaktionsdauer wurde mit Na₂SO₃ (0.5 g) behandelt und nach weiteren 30 min mit Essigester (5 mL). Die organische Phase wurde abgetrennt, und die Wasserphase mit Essigester (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge wurden mit gesättigter Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt chromatographisch (Silicagel, Hexan/Essigester 1/1) gereinigt, und man erhielt 215 mg (81 % Ausbeute, 99 % ee) Isopropyl-(2R,3S)-3-(acetylamin)-2-hydroxy-3-phenylpropanoat **1**.

Varianten zu dieser Vorschrift: siehe Tabelle 1. Bei Styrolderivaten (Tabelle 2) wurden 1.0 Äquiv. KOH und ein 1:1-Solvens/Wasser-Gemisch (15 mL) verwendet. Bei Reaktionen mit Anthrachinonliganden wurde (DHQD)₂AQN (42.8 mg, 0.05 mmol, 5 mol-%) anstatt des PHAL-Liganden eingesetzt.

Synthese von (2R,3S)-3-Phenylisoserin-Hydrochlorid **9** im großen Maßstab: Es wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift verfahren: 120.0 g Zimtsäureisopropylester (0.631 mol, Reinheitsgrad 96 % von Lancaster, Reinheit nicht korrigiert), tBuOH (3.79 L), Wasser (5.68 L), 99.71 g (0.694 mol, 96proz. nach Titration) N-Bromacetamid^[5], 28.32 g (1.07 Äquiv., 0.675 mol) LiOH · H₂O, 4.914 g (DHQ)₂PHAL (6.31 mmol, 1 Mol-%) und 3.486 g (9.08 mmol, 1.5 Mol-%) K₂[OsO₂(OH)₄]. Reaktionsdauer: 4 h. Zur Abtrennung des Liganden nach beendeter Reaktion wurde die aufgearbeitete Reaktionsmischung in 500 mL Essigester aufgenommen und durch einen 11 cm Sinterglasfilter, gefüllt mit einer 2.5 cm dicken Silicagelschicht, filtriert. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation mit Essigester/Hexan 1:2 (4 mL g⁻¹) gereinigt; eine weitere Portion wurde durch Behandeln der zuvor eingengten Mutterlauge mit 100 mL Diethylether und anschließender Filtration gewonnen. Ausbeute 119.5 g (71 %, 99 % ee). Hydrolyse dieses Produktes (10 % HCl, Rückfluß, 4 h, anschließend Einengen und Filtrieren)^[12b] ergab 92.5 g (68 % über zwei Stufen) enantiomerenreines (2R,3S)-**9** (Schmp. 224–226 °C, [α]_D²⁵ = –14.9 (c = 0.55 in 6N HCl, Lit. –14.8)^[14]; korrekte Elementaranalyse.

1: HPLC: Chiralcel ODH, 40 % iPrOH/Hexan, 0.5 mL min⁻¹, 254 nm, 8.2 min (2S, 3R), 12.7 min (2R, 3S) [14]. **ent-2**: HPLC: Chiralcel OG, 15 % iPrOH/Hexan, 1 mL min⁻¹, 254 nm, 12.6 min (2S, 3R), 16.7 min (2R, 3S). **3**: HPLC: Chiralcel OG, 20 % iPrOH/Hexan, 1 mL min⁻¹, 224 nm, 10.4 min (2R, 3S), 14.6 min (2S, 3R). **ent-4**: HPLC: Chiralcel ODH, 15 % iPrOH/Hexan, 0.5 mL min⁻¹, 254 nm, 21.8 min (1R, 2R), 31.7 min (1S, 2S) [15]. **ent-5** [16]: GC: Cyclodex B, J & W Scientific, Anfangstemperatur: 120 °C (5 min), Aufheizgeschwindigkeit: 0.5 °C min⁻¹, Endtemperatur: 140 °C, 40.3 min (R), 41.3 min (S). **7a** [17]: HPLC: Chiralpak AD, 5 % iPrOH/Hexan, 1.5 mL min⁻¹, 254 nm, 12.7 min (R), 16.2 min (S). **8a** [18]: HPLC: Chiralpak AD, 5 % iPrOH/Hexan, 1.5 mL min⁻¹, 11.6 min (R), 10.1 min (S). **7b**: HPLC: N,O-Diacetat-Derivat: Chiralcel ODH, 7.5 % iPrOH/Hexan, 1 mL min⁻¹, 254 nm, 26.1 min (R), 28.8 min (S). **8b**: HPLC: N,O-Diacetat-Derivat: Chiralcel ODH, 7.5 % iPrOH/Hexan, 1 mL min⁻¹, 254 nm, 36.4 min (R), 32.5 min (S). **7c** [17]: HPLC: N,O-Diacetat-Derivat: Chiralcel ODH, 7.5 % iPrOH/Hexan, 1 mL min⁻¹, 254 nm, 19.1 min (R), 23.6 min (S). **8c**: HPLC: N,O-Diacetat-Derivat: Chiralcel ODH, 7.5 % iPrOH/Hexan, 1 mL min⁻¹, 254 nm, 26.2 min (R), 21.6 min (S).

Eingegangen am 30. Dezember 1996 [Z 9942]

Stichworte: Aminoalkohole · Asymmetrische Aminohydroxylierung · Halogenamide · Homogene Katalyse

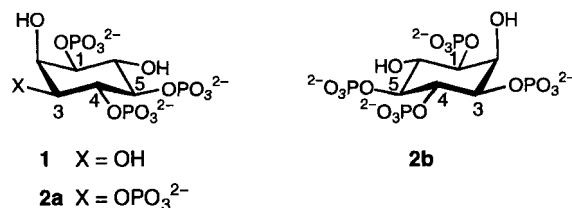
[1] a) G. Li, H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 447–452; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 451–454; b) G. Li, K. B. Sharpless, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 649–651; c) K. B. Sharpless, J. Rudolph, P. C. Sennhenn, C. P. Vlaar, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2991–2995; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2810–2813; Berichtigung: In dieser Arbeit muß es unter „(DHQD)₂PHAL“ im Abschnitt „Allgemeine Versuchsvorschrift“ statt „(DHQD)₂PHAL“ heißen. d) G. Li, H. H. Angert, K. B. Sharpless, *ibid.* **1996**, *108*, 2995–2999 bzw. **1996**, *35*, 2813–2817. Berichtigung: In dieser Arbeit muß unter „Experimentelles“ bei der Synthese von (S)-**2** 0.460 g durch 0.230 g (Ausb. an (S)-**2**) ersetzt werden.

- [2] a) J. F. Larrow, S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7420–7421; b) M. Shibasaki, H. Sasai, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 523–530.
- [3] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [4] a) A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 2725; b) E. S. Wallis, J. F. Lane, *Org. React.* **1967**, *3*, 267–306.
- [5] a) *N*-Bromacetamid ist käuflich (z.B. bei Lancaster), sollte jedoch vor Gebrauch umkristallisiert werden ($\text{CHCl}_3/\text{Hexan}$, 1:1). Wir empfehlen die Herstellung nach einer bekannten Vorschrift: E. P. Oliveto, C. Gerold, *Organic Syntheses Collective Volume IV*, Wiley, New York, **1968**, S. 104–105. Die Reinheit dieses Oxidationsmittels wurde durch Säure-Base-Titration überprüft: C. Bachand, H. Driguez, J. M. Paton, D. Touchard, J. Lessard, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3136–3138; b) S. C. Virgil in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1995**, S. 691.
- [6] Da das Verhältnis Base/Oxidationsmittel 1:1 nicht übersteigen sollte, wurde die Menge an Hydroxid aus der anfänglichen Oxidation von $\text{K}_2[\text{OsO}_2(\text{OH})_4]$ zu Os^{VIII} berücksichtigt (es werden 2 Äquiv. Base freigesetzt).
- [7] Die Verwendung von Zimtsäureisopropylester anstatt des Methylsters empfiehlt sich aufgrund höherer Hydrolysestabilität und Regioselektivität unter unseren Reaktionsbedingungen. Wie bei den Verbindungen **1** und **2**, welche im Reaktionsmedium gut löslich sind, könnte ein Wassergehalt von über 50% (v/v) zu leicht verbesserter Regioselektivität führen.
- [8] H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 447–449; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 448–451; Berichtigung: In dieser Arbeit muß unter „Experimentelles“ ergänzt werden: Die asymmetrischen Dihydroxylierungen der unter den Einträgen 1 bis 8 und 16 in Tabelle 1 und 2 aufgeführten Olefine wurden in gepufferten Lösungen durchgeführt. Die Reaktionen wurden wie beschrieben durchgeführt, jedoch wurde zu Beginn der jeweiligen Reaktion NaHCO_3 (252 mg, 3 mmol) zugesetzt. Synthese der Liganden $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ und $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$: Das Dihydrochinidin bzw. das Dihydrochinon wurden vor ihrer Verwendung im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$ ist wie auch $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ käuflich (Aldrich); über eine verbesserte Synthese wird an anderer Stelle berichtet werden.
- [9] K. L. Reddy, G. Li, K. B. Sharpless, unveröffentlicht. Vgl. auch Lit. [1d].
- [10] Erste Ergebnisse mit anderen Substraten deuten auf eine Umkehr der Regiochemie hin, wenn statt der Phthalazin- die Anthrachinonliganden verwendet werden.
- [11] Bislang ist nur über wenige Ausnahmen zu unserer mnemotechnischen Hilfe berichtet worden: a) K. J. Hale, S. Manaviyar, S. A. Beak, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 425–428; b) D. J. Krysan, *ibid.* **1996**, *37*, 1375–1376; c) D. L. Boger, J. A. McKie, T. Nishi, T. Ogiku, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2301–2302; d) P. Salvadori, S. Superchi, F. Minutolo, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4190–4191; e) K. P. M. Vanhessche, K. B. Sharpless, *ibid.* **1996**, *61*, 7987–7979.
- [12] Die Ausbeute könnte durch Optimierung der Produktisolierung weiter gesteigert werden (5–10%). Dieser neue Amid-AA-Weg ist unseren früheren AA- oder AD-Varianten überlegen: a) Lit. [1b]; b) Z.-M. Wang, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5104–5105.
- [13] Die Tatsache, daß weniger Ligand als Osmium verwendet werden kann, verdeutlicht einmal mehr den großen Vorzug einer ligandenbeschleunigten Katalysereaktion (LAC, ligand accelerated catalysis). Siehe hierzu: D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059–1070.
- [14] a) H. Honig, P. Senfer-Wasserthal, H. Weber, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3841–3850; b) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1681–1683.
- [15] a) G. G. Lyle, W. Lacroix, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 900–901; b) K. Saigo, S. Ogawa, S. Kikuchi, A. Kasahara, H. Nohira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 1568–1573.
- [16] Y. Lu, Ch. Miet, N. Kunesch, J. E. Poisson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 893–902.
- [17] T. Izumi, K. Fukaya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1216–1221.
- [18] Ausgehend von (*R*)-2-Phenylglycinol (Aldrich) hergestellt.

Einfache Synthese der Enantiomere von *myo*-Inosit-1,3,4,5-tetrakisphosphat durch direkte chirale Desymmetrisierung von *myo*-Inositorthoformiat**

Andrew M. Riley, Mary F. Mahon und Barry V. L. Potter*

D-*myo*-Inosit-1,4,5-trisphosphat ($\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$) **1** ist ein intrazellulärer sekundärer Botenstoff, der die Freisetzung von Ca^{2+} -Ionen aus nichtmitochondrialen Speichern bewirkt.^[1] In Säugerzellen wird $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ an der Position 3 des Inositrings von einer hochspezifischen cytosolischen 3-Kinase zu D-*myo*-Inosit-1,3,4,5-tetrakisphosphat (D- $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$) **2a** phosphoryliert.



Zwar wurden in zahlreichen Geweben Bindungsstellen für $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ festgestellt,^[2] doch ist dessen zelluläre Bedeutung noch unbekannt. Von großem Interesse war daher die Identifizierung des aus Blutplättchen isolierten $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ -Bindungsproteins $\text{GAP1}^{\text{IP4BP}}$, das zu den GTPase-aktivierenden Proteinen (GAP) gehört.^[3] Wegen der hohen Affinität dieses Proteins für $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ und dessen extremer Spezifität für die 1,3,4,5-Konfiguration der Phosphatgruppen^[4] handelt es sich vermutlich um einen $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ -Rezeptor. Erst kürzlich wurde berichtet, daß die Wechselwirkung von $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ mit der Pleckstrin-Homologie(PH)-Domäne der Bruton-Tyrosin-Kinase (Btk) an der Aktivierung und Entwicklung von B-Zellen beteiligt sein könnte.^[5] Mutationen der Btk-PH-Domäne, die zur menschlichen X-Chromosom-verknüpften γ -Globulinämie (XLA) führen, haben eine dramatische Verringerung der $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ -Bindungsaktivität zur Folge.

Wegen des wachsenden Interesses an $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ ist ein schneller und effizienter Zugang zu reinen Syntheseprodukten erforderlich.^[6] Mehrere Synthesen von D- $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ sind in den letzten Jahren publiziert worden;^[7] die meisten umfassen allerdings viele Stufen, andere erfordern den Einsatz von Enzymen. Darüber hinaus wird das nicht natürlich vorkommende Enantiomer L- $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ **2b** (alternativer Name D- $\text{Ins}(1,3,5,6)\text{P}_4$), für das bislang nur eine Synthese beschrieben ist,^[7a] in zunehmendem Maße als biologisches Hilfsmittel für Studien an D- $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ benötigt.^[4a, 8] Wir stellen hier einen schnellen und effizienten Syntheseweg zu beiden Enantiomeren von $\text{Ins}(1,3,4,5)\text{P}_4$ vor, der auf der Desymmetrisierung von *myo*-Inositorthoformiat **3** beruht (Schema 1).^[9]

[*] Prof. Dr. B. V. L. Potter, Dr. A. M. Riley
School of Pharmacy and Pharmacology
University of Bath
Claverton Down, Bath, BA2 7AY (Großbritannien)
Telefax: Int. + 1225/826-114
E-mail: B.V.L.Potter@bath.ac.uk
Dr. M. F. Mahon
School of Chemistry
University of Bath
Bath, BA2 7AY (Großbritannien)

[**] Wir danken dem Wellcome Trust für die Unterstützung (045491) und Dr. P. J. Cullen, Department of Biochemistry, University of Bristol (Großbritannien), für die vorläufige biologische Abschätzung der Wirkung von **2a** mit dem gereinigten Protein $\text{GAP1}^{\text{IP4BP}}$.