

Schema 4. Modell zur Erklärung der asymmetrischen Induktion bei der Alkylierung von Azlacton-Nucleophilen.

und **3** (10.4 mg, 15.1 μ mol) in DME (0.5 mL) zu. Schließlich gibt man **7** (46.9 mg, 200 μ mol) in DME (1 mL) bei der in Tabelle 2 jeweils angegebenen Temperatur zu. Das Reaktionsgemisch wird nach 2–24 h mit wäßrigem Phosphat-Puffer (pH = 7, 40 mL) versetzt und mit CH_3Cl_2 (3 \times 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird Flash-chromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/EtOAc als Laufmittel gereinigt.

Eingegangen am 2. Juli 1997 [Z10628]

Stichwörter: Alkylierungen · Aminosäuren · Asymmetrische Katalyse · Palladium · Peptidmimetica

- [1] Ausgewählte Übersichten: a) D. F. Veber, R. M. Freidinger, *Trends Neurosci.* **1995**, 8, 392; b) *A Textbook of Drug Design and Development* (Hrsg.: P. Krosgaard-Larsen, H. Bundaard), Harwood Academic Publishers, Chur, **1991**; c) G. Jung, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 375; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 367–383; d) P. Balaran, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1992**, 2, 845–851; e) P. W. Schiller in *Medicinal Chemistry for the 21st Century* (Hrsg.: C. G. Wermuth), Oxford Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1992**, Kapitel 15; f) A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1303; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1244–1267; g) V. J. Hruby in *Peptides Chemistry, Structure and Biology, Proceedings of the 13th American Peptide Symposium* (Hrsg.: R. S. Hedges, J. A. Smith), Escom Science, **1993**, S. 3–17; h) *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5. Aufl. (Hrsg.: M. E. Wolff), Wiley, New York, **1995**; i) M. Goodman, S. Ro in Lit. [1h], Kapitel 20, S. 803–861; j) J. G. Cannon in Lit. [1h], Kapitel 19, S. 783–801; k) A. Muscate, G. L. Kenyon in Lit. [1h], Kapitel 18, S. 733–782; l) G. R. Marshall in Lit. [1h], Kapitel 15, S. 573–660; m) B. Veerapandian in Lit. [1h], Kapitel 10, S. 303–348.
- [2] Ausgewählte Übersichten: R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon, Oxford, **1989**; H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 271; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 238–264; I. Ojima, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 383–389; Y. Ohfune, S.-H. Moon, M. Horikawa, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 645–648; T. Wirth, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 235–237; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 225–227.
- [3] J. Seydel-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- [4] D. Seebach, A. R. Stig, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2880–2921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2708–2748.
- [5] Aktuelle Beiträge hierzu: U. Kazmaier, S. Maier, *Tetrahedron* **1996**, 52, 941–954; U. Kazmaier, J. Org. Chem. **1996**, 61, 3694–3699; V. Ferey, L. Toupet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1996**, 103, 475–477; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 430–432; D. Obrecht, M. Altorfer, C. Lehmann, P. Schönhölzer, K. Müller, J. Org. Chem. **1996**, 61, 4080–4086; B. Westermann, I. Gedraht, *Synlett* **1996**, 665–666; L. M. Harwood, K. J. Vines, M. G. B. Drew, *ibid.* **1996**, 1051–1053; D. Obrecht, C. Abrecht, M. Altorfer, U. Bohdal, A. Grieder, M. Kleber, P. Pfiffner, K. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1315–1337; B. G. M. Burgaud, D. C. Horwell, A. Padova, M. C. Pritchard, *Tetrahedron* **1996**, 52, 13035–13050; C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, Y. Lapeña, *ibid.* **1997**, 53, 5891–5898.
- [6] Allylierte Derivate: T. M. Zydowsky, J. F. Dellaria, H. N. Nellans, J. Org. Chem. **1988**, 53, 5607–5616; S. Thaisirivongs, D. T. Pals, S. R. Turner, L. T. Kroll, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1369–1376; M. W. Holladay, A. M. Nadzan, J. Org. Chem. **1991**, 56, 3900–3905; A. B. Smith III; T. P. Keenan, R. C. Holcomb, P. A. Sprengeler, M. C. Guzman, J. L. Wood, P. J. Carroll, R.

Hirschmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10672–10674; C. Bisang, C. Weber, J. Inglis, C. A. Schiffer, W. F. van Gunsteren, I. Jelesarov, H. R. Bosshard, J. A. Robinson, *ibid.* **1995**, 117, 7904–7915; R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, Y. Lapeña, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 331–317.

- [7] a) Lit. [7c], Kapitel 2, zit. Lit.; b) Lit. [7c], Kapitel 4, S. 207–212, Kapitel 7, S. 333–342; c) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [8] M. Sawamura, M. Sudoh, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3309–3310.
- [9] J. C. Fiaud, A. H. De Gournay, M. Larchévéque, H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 154, 175–185; Y. Ito, M. Sawamura, M. Matsuoka, Y. Matsumoto, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4849–4852; J.-P. Genêt, S. Juge, S. Achi, S. Mallart, J. R. Montes, G. Levif, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5263–5275; T. Hayashi, K. Kanehira, T. Hagihara, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 113–120; M. Sawamura, Y. Nakayama, W.-M. Tang, Y. Ito, *ibid.* **1996**, 61, 9090–9096.
- [10] B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 355–364.
- [11] Übersicht über Azlactone: A. K. Mukerjee, *Heterocycles* **1987**, 26, 1077–1097; Y. S. Rao in *Oxazoles (The Chemistry of Heterocyclic Compounds)*, Vol. 45 (Hrsg.: I. J. Turchi), Wiley, **1986**, Kapitel 3, S. 361–615.
- [12] Die d.r.- und ee-Werte wurden durch HPLC an einer Chiracel-OD-Säule mit Heptan/2-Propanol als Eluens bestimmt.
- [13] H. Dahn, J. A. Garbarino, C. O'Murchu, *Helv. Chim. Acta* **1970**, 53, 1370–1378.
- [14] B. M. Trost, R. C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4089–4090.
- [15] B. M. Trost, J. Vercauteren, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 131–134.
- [16] B. M. Trost, C.-B. Lee, J. M. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7247–7248.

Ein effizientes Verfahren zur asymmetrischen Aminohydroxylierung**

A. Erik Rubin und K. Barry Sharpless*

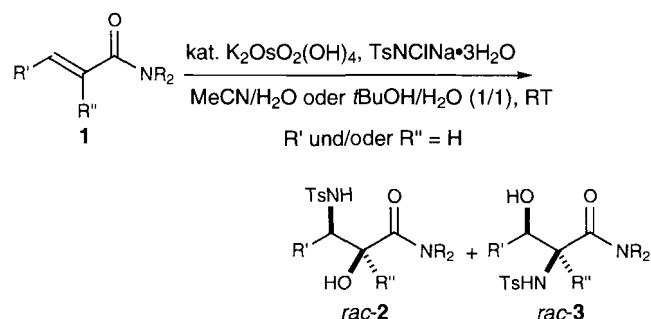
Professor Dieter Seebach zum 60. Geburtstag gewidmet

Stereospezifische Umwandlungen von Olefinen zu 1,2-Diolen^[1,2] und β -Aminoalkoholen^[3,4] sind wegen der generellen Verfügbarkeit und der Wichtigkeit der Ausgangsverbindungen in der Wirkstoff- und Naturstoffsynthese, als Liganden in der asymmetrischen Katalyse und als chirale Hilfsstoffe von großer Bedeutung.^[1–5] Die kürzlich entdeckte asymmetrische Aminohydroxylierung (AA) von Alkenen,^[4] eine nahe Verwandte der zuverlässigen katalytischen Dihydroxylierung (AD),^[1] liefert stereospezifisch N-geschützte β -Aminoalkohole und zeichnet sich zudem durch gute bis exzellente Regio- und Enantioselektivität aus. Ohne Zusatz der von Cinchona-Alkaloiden abgeleiteten Liganden (d.h. in seiner nicht-asymmetrischen Version, die prochirale Olefine zu Racematen umsetzt) hat die Reaktion die Nachteile, daß das Diol in größerer Menge entsteht und die Regioselektivität sehr niedrig ist.^[4,6]

[*] Prof. K. B. Sharpless, A. E. Rubin
Department of Chemistry and the Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-5762
E-mail: sharples@scripps.edu

[**] Diese Arbeit wurde vom National Institute of General Medical Sciences, von den National Institutes of Health (GM-28384), von der National Science Foundation (CHE-9-531152) und von der W. M. Keck Foundation gefördert. Wir danken den Professoren SonBinh T. Nguyen (Northwestern University, IL) und Derek W. Nelson (Loyola University of Chicago) sowie Dr. Pui Tong Ho für viele hilfreiche Diskussionen. A. E. R. dankt dem NSERC (Kanada) für ein 1997 Science and Engineering Scholarship. Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter www.wiley-vch.de/home/angewandte zu finden.

Im Zuge anhaltender Bemühungen zur Weiterentwicklung der AA in ihrer gesamten Bandbreite prüften wir α,β -ungesättigte Amide als mögliche Substratkasse. Bemerkenswerterweise gaben diese ausschließlich racemische Produkte in der auf *p*-Toluolsulfonamid basierenden AA.^[7] Hingegen wurden ausgezeichnete Reaktivitäten und sehr hohe Ausbeuten an Hydroxysulfonamid-Produkten verzeichnet, unabhängig davon, ob ein Ligand zugesetzt worden war. Daraufhin führten wir umfangreiche Studien zur ligandunabhängigen Aminohydroxylierung α,β -ungesättigter Amide durch (Schema 1).



Schema 1. Osmiumkatalysierte Aminohydroxylierung α,β -ungesättigter Amide mit Chloramin T. Ts = *p*-MeC₆H₄SO₂.

Die Aminohydroxylierung unterschiedlich N-substituierter Zimtsäureamide (**1a**–**1f**) lieferte ausgezeichnete Ergebnisse, obwohl deutlich weniger Osmiumkatalysator, Chloraminsalz und Lösungsmittel verwendet wurden als beim Standard-AA-Verfahren sonst optimal ist (Tabelle 1).^[8] In allen Fällen war

Tabelle 1. Einfluß der Substituenten am Stickstoffatom bei der Aminohydroxylierung von Zimtsäureamiden [a].

Nr.	Substrat	t [h] [b]	2:3 [c]	Ausb. (rac-2) [%] (Schmp. [°C]) [d]
1		1	7.3:1	82 (180–181)
2		4	5.0:1	75 (176–177)
3		20	3.3:1	65 (223–225)
4		6	2.8:1	65 (170–171)
5		2	2.6:1	51 (185–186)
6		2	1.6:1	[e]

[a] Reaktionsbedingungen: 1.0 Mol-% K₂OsO₂(OH)₄, 1.2 Äquiv. TsNCINa·3H₂O, MeCN/H₂O (1/1), RT, 0.2 M Olefin. [b] Reaktionsdauer bis die Ausgangsverbindung dünnenschichtchromatographisch nicht mehr nachgewiesen werden konnte. [c] ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [d] Ausbeute und Schmelzpunkt des reinen Hauptisomers **2** nach Umkristallisation des Rohproduktes (welches aus **2**, **3** und überschüssigem TsNH₂ bestand) aus iPrOH. [e] Umkristallisation aus iPrOH lieferte ein 2:1-Gemisch aus **2f** und **3f** in 72% Ausbeute.

das Regioisomer **2**, bei dem sich der neu eingeführte Stickstoffsubstituent in der Benzylstellung befindet (siehe Schema 1, R' = Ph), das Hauptprodukt.^[9] Diese Regioselektivität entspricht, wenn auch weniger ausgeprägt, der der AA von Zimtsäureestern.^[4] Die Art der Substituenten am Amidstickstoffatom beeinflußte jedoch, unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen, das Ausmaß, in dem **2** gegenüber **3** bevorzugt gebildet wird, sowie die Reaktionsgeschwindigkeit. Das Weinreb-Methoxymethylzimtsäureamid **1a**^[10] erwies sich als das beste Substrat: Die Regioselektion war hiermit am höchsten und die Reaktionsdauer am kürzesten. Als Hinweis darauf, daß schneller Umsatz und hohe Regioselektivität nicht notwendigerweise zusammenhängen, ist die Tatsache zu werten, daß *N*-*tert*-Butylzimtsäureamid **1f** zwar fast so reaktiv ist wie **1a**, im Vergleich zu allen untersuchten Zimtsäureamiden, aber mit der niedrigsten Regioselektivität umgesetzt wird.

Eingehende Untersuchungen mit dem Zimtsäureamid **1b** ergaben, daß sich mit höheren Ausgangskonzentrationen an Olefin sowie wesentlich niedrigeren Katalysatormengen wieder Ausbeute noch Regiochemie der AA verschlechterten.^[11] Bei Oleinkonzentrationen > 0.5 M und mit *t*BuOH statt MeCN als Cosolvens fielen die Hydroxysulfonamide der Zimtsäureamide in hoher Ausbeute aus der Reaktionslösung aus und konnten durch einfaches Filtrieren isoliert werden. Dies veranlaßte uns, zwei Vorschriften für die Aminohydroxylierung α,β -ungesättigter Amide zu entwickeln: Methode A für im Reaktionsmedium unlösliche und Methode B für lösliche Produkte. Bei der Vorschrift A werden das Chloraminsalz im 25proz. Überschuß und *t*BuOH verwendet, beim Verfahren B ein Äquivalent Cooxidans und MeCN als Cosolvens. Der Überschuß an Chloramin T bei A stellt bessere Katalysatorwechselzahlen gegen Ende der Reaktion sicher. Der Nachteil der etwas längeren Reaktionsdauer bei B wird durch das überflüssig gewordene Entfernen von verbliebenem *p*-Toluolsulfonamid (welches bei der reduktiven Aufarbeitung entsteht) vom Produkt mehr als wettgemacht. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Aminohydroxylierung verschiedener Zimtsäureamide, alkylsubstituierter Acrylamide und des Acrylamids **1i** nach den Vorschriften A und B aufgeführt.

Tabelle 2 zeigt die ausgezeichneten Ausbeuten bei der Umsetzung aller untersuchter Olefine. Dabei fällt auf, daß diese hohen Ausbeuten und kurzen Reaktionszeiten bei hohen Substratkonzentrationen erzielt wurden, und zwar bei Raumtemperatur und mit nur 0.10 Mol-% Katalysator. In der ursprünglichen, nicht-asymmetrischen Aminohydroxylierung von Olefinen^[3a–c] mit Chloramin T waren 1 Mol-% OsO₄, Reaktionszeiten > 12 h und Temperaturen > 60 °C benötigt worden, um die Hydroxysulfonamide in mäßigen bis guten Ausbeuten zu erhalten. Die niedrigen Umsatzzahlen bei diesem Katalysatorsystem werden heute mit den in den Originalvorschriften angegebenen geringen Wassermengen erklärt. Ohne Liganden jedoch führt ein höherer Wassergehalt, wie bereits erwähnt, zum Ausweichen in den konkurrierenden Dihydroxylierungscyclus. Von den α,β -ungesättigten Amiden abgesehen, kann die Produktmischung im Extremfall aus bis zu 70% Diol bestehen.^[6] α,β -Ungesättigte Amide (z. B. **1a**–**1k**) verhalten sich also einzigartig: Man profitiert von den hohen Reaktionsgeschwindigkeiten, welche einer hohen Wasserkonzentration zugeschrieben werden, und vermeidet dabei auch die Reaktionswege zum Nebenprodukt Diol, woraus die beispiellose Effizienz dieses Aminohydroxylierungsverfahrens resultiert.

Die Hydroxysulfonamid-Produkte sind im allgemeinen hochkristallin, und wegen der guten Regioselektivität der

Tabelle 2. Aminohydroxylierung von α,β -ungesättigten Amiden.

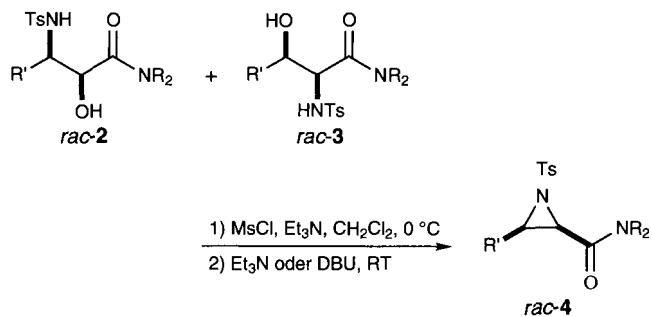
Nr.	Substrat	Vorschrift [a] (Os[Mol-%])[b]	t[h][c]	2:3[d]	Ausb. [%]
1	1a	A (0.10)*[e]	4	6.5:1	93
2	1b	A (0.25)	12	5.0:1	94
3	1b	A (0.20)*[e]	12	3.0:1	94
4	1g	A (0.25)*	2.5	3.7:1	95
5	1h	A (0.50)*	4	5.8:1	95
6	1i	B (0.50)	10	10:1	99
7	1j	B (0.50)	10	1:1.4	97
8	1k	B (1.0)	23	>20:1[f]	90
9	1l	B (0.50)*[g]	24	3.0:1	99

[a] Vorschrift A (für im Reaktionsmedium *unlösliche Produkte*): 1. kat. $K_2OsO_2(OH)$ oder OsO_4 , 1.25 Äquiv. $TsNCiNa \cdot 3H_2O$, $tBuOH/H_2O$ (1/1), RT, Alkenkonzentration: 0.5 M; 2. Filtration; Vorschrift B (für im Reaktionsmedium *lösliche Produkte*): 1. kat. $K_2OsO_2(OH)$ oder OsO_4 , 1.0 Äquiv. $TsNCiNa \cdot 3H_2O$, $MeCN/H_2O$ (1/1), RT, Alkenkonzentration: 0.5 M; 2. Na_2SO_3 , 1 h. [b] Ein Stern bezeichnet die Verwendung von OsO_4 (0.1 M Lösung in $MeCN$) statt $K_2OsO_2(OH)$. [c] Zeit, nach der die Ausgangsverbindung dünnenschichtchromatographisch nicht mehr nachgewiesen werden konnte. [d] 1H -NMR-spektroskopisch bestimmt. [e] Olefinkonzentration: 0.8 M. [f] Im 1H -NMR-Spektrum wurde kein **3k** nachgewiesen. [g] Mit $tBuOH$ als Cosolvens.

Aminohydroxylierung ist es in der Regel möglich, das Hauptisomer durch einmaliges Umkristallisieren rein zu isolieren. In Fällen, in denen die Abtrennung dennoch schwierig ist, oder wenn die Gesamtmenge der erhaltenen Isomeren weiter genutzt werden soll, sind Reaktionen von Interesse, welche beide Regioisomere in das gleiche Produkt überführen. Die Cyclodehydratisierung von Hydroxysulfonamiden zu den entsprechenden Aziridinen (Schema 2) ist eine solche Reaktion.^[12] Aktivierte Aziridine wie **4** sind wertvolle Synthesezwischenstufen und haben weite Verbreitung in der Synthese biologisch aktiver Verbindungen gefunden.^[13]

Die Hydroxysulfonamide **2** und **3** wurden als Rohproduktgemisch in einer Eintopfreaktion zu den Aziridinen **4** cyclisiert (Schema 2, Tabelle 3). Damit steht nun eine höchst effiziente Zweistufensynthese der Aziridine **4** aus leicht zugänglichen Olefinen und ohne jede Reinigung der Zwischenprodukte zur Verfügung.

α,β -ungesättigte Amide gehören somit zu den wenigen Olefinen, für die die osmiumkatalysierte Aminohydroxylierung ohne Zusatz von Liganden sehr effizient ist. Die Vorteile bestehen in ausgezeichneten chemischen Ausbeuten, in hohen Umsatzzahlen (und damit niedrigen Katalysatormengen), in der Möglichkeit, mit hohen Substratkonzentrationen zu arbeiten, und darin, nur ein Äquivalent Chloraminsalz einzusetzen zu müssen. Letzteres und die hohe Kristallinität der



Schema 2. Umsetzung der regioisomeren Aminohydroxylierungsprodukte **2** und **3** zum gleichen Aziridin **4**. Ms = $MeSO_2Cl$.

Produkte erleichtern die Produktisolierung und prädestinieren diese Verfahren für Anwendungen im Großmaßstab. Überdies erscheinen angesichts der rasanten Entwicklung der kombinatorischen Chemie^[14] solch wirkungsvolle Umsetzungen, gerade wenn sie zu Racematen^[15] führen, wichtiger denn je.

Experimentelles

Aminohydroxylierungsvorschrift A (für im Reaktionsmedium *unlösliche Produkte*) am Beispiel von *N,N*-Dimethylzimtsäureamid **1b**: Zu einer gerührten

Tabelle 3. Herstellung von Aziridinen aus Regioisomerengemischen der Hydroxysulfonamide **2** und **3**.

Nr.	Substrate (Verhältnis)	Produkt	Schmp. [°C]	Ausb. [%][a]
1	2b/3b (5.0:1)	rac-4b	130–131	95
2	2g/3g (3.7:1)	rac-4g	50–53	97
3	2h/3h (5.8:1)	rac-4h	127–128	94
4	2i/3i (10:1)	4i	(Öl)	81
5	2j/3j (1:1.4)	rac-4j	151–152	92
6	2l/3l (3.0:1)	rac-4l	(Öl)	87

[a] Ausbeute nach Flash-chromatographischer Reinigung.

Lösung von **1b** (17.52 g, 125 mmol) und Chloramin-T-Trihydrat (35.2 g, 125 mmol) in *t*BuOH/Wasser (1/1; 130 mL) wurde $K_2OsO_2(OH)_4$ (73.7 mg, 0.20 mmol, 0.20 Mol-%) gegeben. Der Katalysator war nach 20–30 min vollständig gelöst; die überstehende Lösung wird dabei zunächst orangefarben und später, sobald das Reaktionsgemisch homogen ist, tieforangerot. Man rührte 14 h bei Raumtemperatur, wobei sich ein feiner Niederschlag bildete. Wie dünn-schichtchromatographisch (Silica, $R_f(1b) = 0.20$, R_f (Produkte) = 0.15, EtOAc/Hexan (1/1), zweifach entwickelt) nachgewiesen wurde, war der Umsatz des Olefins zu diesem Zeitpunkt vollständig. Der Endpunkt der Reaktion ist auch durch einen Farbwechsel nach Gelborange zu erkennen. Es wurde Wasser (50 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung bei 0°C 1 h gerührt. Das feste Reaktionsprodukt wurde abfiltriert und mit Wasser (2 × 50 mL) gewaschen. Nach 14 h Trocknen im Luftstrom wurde das Produkt (34.0 g, 94%) als 3.0:1-Gemisch aus **2b** und **3b** erhalten. Umkristallisation eines Aliquots aus MeOH lieferte analysenreines **2b** als farblose Würfel: Schmp. 176–177°C (geschlossenes Röhrchen); 1H -NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): $\delta = 7.56$ –7.53 (m, 2H), 7.24–7.20 (m, 5H), 7.16–7.13 (m, 2H), 5.52 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 6.9$, 4.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 6.1$, 4.4 Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); Elementaranalyse (%): ber. für C₁₈H₂₂N₂O₃S: C 59.65, H 6.12, N 7.73; gef.: C 59.68, H 5.99, N 7.76.

Aminohydroxylierungsvorschrift B (für im Reaktionsmedium lösliche Produkte) am Beispiel der Aminohydroxylierung von *N,N*-Dimethylacrylamid **1i**: Zu einer Lösung von **1i** (5.0 mL, 4.81 g, 48.5 mmol) und Chloramin-T-Trihydrat (14.0 g, 49.7 mmol) in einem Gemisch aus MeCN (50 mL) und Wasser (50 mL) wurde unter Röhren $K_2OsO_2(OH)_4$ (89.3 mg, 0.24 mmol, 0.50 Mol-%) zugegeben. Es wurden die gleichen Farbänderungen wie bei Vorschrift A beobachtet. Wie dünn-schichtchromatographisch (Silica, $R_f(1i) = 0.27$, R_f (Produkte) = 0.40, EtOAc) nachgewiesen wurde, war das Olefin nach 14 h Röhren bei Raumtemperatur vollständig umgesetzt. Man gab Na₂SO₃ (10 g) und AcOEt (50 mL) hinzu und rührte die dreiphasige Mischung 1 h kräftig, wobei die Feststoffe in Lösung gingen. Nach Phasentrennung und Extraktion der Wasserphase mit EtOAc (2 × 50 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengegnet. Das erhaltene Öl wurde mit Diethylether (ca. 30 mL) verrieben. Das verfestigte Produkt (13.8 g, 99%) wurde nach Filtration als 10:1-Gemisch aus **2i** und **3i** erhalten. Umkristallisation eines Aliquots aus MeOH lieferte analysenreines **2i** als farblose Nadeln: Schmp. 123–124°C (geschlossenes Röhrchen); 1H -NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): $\delta = 7.76$ –7.72 (m, 2H), 7.33–7.30 (m, 2H), 5.24–5.21 (m, 1H), 4.47–4.42 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.28 (ddd, $J = 13.2$, 8.2, 3.2 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.89 (ddd, $J = 13.2$, 7.4, 4.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); Elementaranalyse (%): ber. für C₁₂H₁₈N₂O₃S: C 50.34, H 6.34, N 9.78; gef.: C 50.34, H 6.25, N 9.79.

Herstellung der Aziridine **4** am Beispiel der Synthese von *rac*-**4b**: Zu einer bei 0°C gerührten Lösung des Rohproduktgemisches aus **2b** und **3b** (2.10 g, 5.8 mmol) sowie Et₃N (1.1 mL, 7.9 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) wurde unter Stickstoff Methansulfonsäurechlorid (0.58 mL, 7.5 mmol) in 30 min zugetropft. Man rührte noch 30 min bei 0°C, und nach Zugabe von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU; 2.6 mL, 17.4 mmol) ließ man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen. Nach 15 min war die Aziridinbildung vollständig, wie dünn-schichtchromatographisch (Silica, $R_f(4b) = 0.44$, EtOAc/Hexan 4/1) nachgewiesen wurde. Die Reaktionsmischung wurde zunächst mit 2 N wäßriger HCl (30 mL) und anschließend mit gesättigter wäßriger NaHCO₃ (30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengegnet. Flashchromatographic an Silicagel mit EtOAc/Hexan (3/1) als Eluens lieferte **4b** (1.90 g, 95%) als farblosen Feststoff: Schmp. 130–131°C (geschlossenes Röhrchen); 1H -NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): $\delta = 7.98$ –7.95 (m, 2H), 7.35–7.33 (m, 2H), 7.30–7.26 (m, 5H), 4.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); Elementaranalyse (%): ber. für C₁₈H₂₆N₂O₃S: C 62.77, H 5.85, N 8.13; gef.: C 62.61, H 5.69, N 8.24.

Eingegangen am 20. Mai 1997 [Z10458]

Stichwörter: Aminoalkohole · Aziridine · Chloramin T · Homogene Katalyse · Osmium

[1] a) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547; b) H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 447–449; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 448–451.

[2] a) J. K. Cha, N.-S. Kim, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1761–1795; b) T. K. M. Shing, E. K. W. Tam, V. W.-F. Tai, I. H. F. Chung, Q. Jiang, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50–57.

[3] a) K. B. Sharpless, A. O. Chong, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 177–179; b) E. Herranz, K. B. Sharpless, *ibid.* **1978**, *43*, 2544–2548; c) *Org. Synth.* **1983**, *61*, 85–93; d) E. Herranz, S. A. Biller, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3596–3598; e) E. Herranz, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2710–2713; f) *Org. Synth.* **1983**, *61*, 93–97.

[4] a) G. Li, H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 449–452; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451–454; b) G. Li, K. B. Sharpless,

Acta Chem. Scand. **1996**, *50*, 649–651; c) K. B. Sharpless, J. R. Rudolph, P. C. Sennhenn, C. P. Vlaar, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2991–2995; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2810–2813; d) G. Li, H. H. Angert, K. B. Sharpless, *ibid.* **1996**, *108*, 2995–2999 bzw. **1996**, *35*, 2813–2817; e) M. Bruncko, G. Schlingloff, K. B. Sharpless, *ibid.* **1997**, *109*, 1580–1583 bzw. **1997**, *36*, 1483–1486.

[5] a) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835–875; b) A. Studer, *Synthesis* **1996**, 793–815; c) G. Cardillo, C. Tomasini, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 117–128.

[6] H.-T. Chang, Dissertation, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA (USA), **1996**.

[7] Das Fehlen asymmetrischer Induktion in der AA tertärer α,β -un gesättigter Amide ist besonders überraschend, da diese Olefine ausgezeichnete Substrate in der AD sind: Y. L. Bennani, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2079–2082.

[8] Die Standardbedingungen für die AA sind: 4 Mol-% $K_2OsO_2(OH)_4$, 5 Mol-% Alkaloidligand, 3 Äquiv. Chloraminsalz, 0.07 M Olefin in MeCN/H₂O (1/1) oder *n*PrOH/H₂O (1/1) [5a–d]. Bei der Acetamid-AA-Variante werden die gleichen Bedingungen verwendet, allerdings wird AcNLiBr (1.1 Äquiv.) statt des Chloraminsalzes eingesetzt [5e].

[9] Ein Teil des reinen Hauptprodukts aus der Aminohydroxylierung von **1b** wurde zum Methylester umgesetzt [1] 3 N HCl (währ.), Δ , 93%; 2) 2.2 Äquiv. Me₃SiCl, MeOH, RT, 91%; M. A. Brook, T. H. Chan, *Synthesis* **1983**, 201–203] und war mit einer authentischen Probe Methyl-(R^*,S^*)-2-hydroxy-3-phenyl-3-(*p*-toluolsulfonamido)propanoat identisch (¹H- und ¹³C-NMR) [3a].

[10] Übersicht über Weinreb-(*N*-Methoxy-*N*-methyl-)Amide: M. P. Sibi, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 15–40.

[11] Die Regioselektivitäten bei der Aminohydroxylierung der Alkene **1a**, **1b** und **1i**–**1k** nach den Vorschriften A und B (siehe Tabelle 2) waren identisch mit denen für diese Substrate angewendeten Bedingungen in Tabelle 1. Wurde die Konzentration von **1b** von 0.5 auf 0.8 M erhöht und die Katalysatormenge von 0.25 auf 0.20 Mol-% erniedrigt, war die Regioselektivität etwas niedriger (3.0:1 gegenüber 5.0:1; Tabelle 2, Nr. 2 und 3).

[12] J.-E. Bäckvall, K. Oshima, R. E. Palermo, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1953–1957.

[13] a) D. Tanner, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 625–646; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599–619; b) W. H. Pearson, B. W. Lian, S. C. Bergmeier in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 1A (Hrsg.: A. Padwa), Pergamon, New York, **1996**, S. 1–60; c) H. M. I. Osborn, J. Sweeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1693–1715.

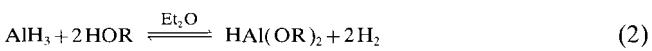
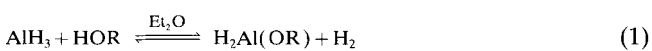
[14] F. Balkenhol, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337.

[15] Ein Gutachter wies darauf hin, daß ein weiter Vorzug von Racematen darin besteht, daß durch moderne präparative chirale HPLC beide Enantiomere zugänglich sind. Die pharmazeutische Industrie bevorzugt neuerdings diese Methode für die rasche Enantio-Dekonvolution biologischer Aktivität.

Zwei-, drei- und vierkernige Alkoxyalane

Heinrich Nöth,* Andreas Schlegel, Jörg Knizek und Holger Schwenk

Über den Assoziationsgrad der Alkoxyalane im festen Zustand und in Lösung ist wenig bekannt. In ersten Arbeiten wurde in den sechziger Jahren das Verhalten niedermolekularer Alkohole gegenüber AlH₃ beschrieben.^[1] Durch Molekülmassenbestimmungen konnte gezeigt werden, daß *t*BuOAlH₂ und (*t*BuO)₂AlH in Benzol dimer vorliegen. Dies wurde in jüngster Zeit durch Röntgenstrukturanalysen bestätigt: Die Monomere assoziieren unter Bildung eines Al₂O₂-Vierrings.^[2] Die Synthesen der Alkoxyalane werden durch die Gleichungen (1) und (2) beschrieben.



[*] Prof. Dr. H. Nöth, Dipl.-Chem. A. Schlegel, Dipl.-Chem. J. Knizek, Dr. H. Schwenk
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Meiserstraße 1, D-80333 München
Telefax: Int. + 89/590-2451