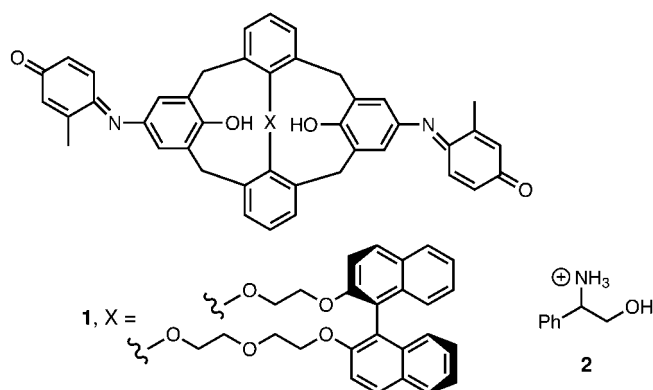


- [39] M. L. Zapp, S. Stern, M. R. Green, *Cell* **1993**, 74, 969–978.
 [40] H.-Y. Mei, A. A. Galan, N. S. Halim, D. P. Mack, D. W. Moreland, K. B. Sanders, H. N. Truong, A. W. Czarnik, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 2755–2760.
 [41] L. Ratmeyer, M. L. Zapp, M. R. Green, R. Vinayak, A. Kumar, D. W. Boykin, W. D. Wilson, *Biochemistry* **1996**, 35, 13689–13696.
 [42] F. Hamy, V. Brondani, A. Flörsheimer, W. Stark, M. J. J. Blommers, T. Klimkait, *Biochemistry* **1998**, 37, 5086–5095.
 [43] H.-Y. Mei, M. Cui, A. Heldsinger, S. M. Lemrow, J. A. Loo, K. A. Sannes-Lowery, L. Sharmeen, A. W. Czarnik, *Biochemistry* **1998**, 37, 14204–14212.
 [44] a) M. Hendrix, E. S. Priestley, G. F. Joyce, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3641–3648; b) P. B. Alper, M. Hendrix, P. Sears, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1965–1978; c) Y. Wang, K. Hamasaki, R. R. Rando, *Biochemistry* **1997**, 36, 768–779.
 [45] H. Wang, Y. Tor, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 117–120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 109–111.
 [46] T. Hermann, E. Westhof, *J. Mol. Biol.* **1998**, 276, 903–912.
 [47] Y. Tor, T. Hermann, E. Westhof, *Chem. Biol.* **1998**, 5, R277–R283.
 [48] G. Werstuck, M. R. Green, *Science* **1998**, 282, 296–298.
 [49] a) H. Umezawa, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1974**, 30, 183–225; b) J. Davies, D. I. Smith, *Annu. Rev. Microbiol.* **1978**, 32, 469–518.
 [49] a) H. Umezawa, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1974**, 30, 183–225; b) J. Davies, D. I. Smith, *Annu. Rev. Microbiol.* **1978**, 32, 469–518.
 [50] Für ein Kappen-bindendes RNA-Aptamer wurde nachgewiesen, daß es in zellfreien Lysaten spezifisch die Translation eines mit Kappe versehenen mRNA-Moleküls, nicht aber die eines ohne Kappe inhibiert. Siehe: A. A. Haller, P. Sarnow, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 8521–8526.
 [51] a) H.-Y. Mei, M. Cui, S. T. Sutton, H. N. Truong, F.-Z. Chung, A. W. Czarnik, *Nucleic Acids Res.* **1996**, 24, 5051–5053; b) R. H. Griffey, M. J. Greig, H. An, H. Sasmor, S. Manalili, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 474–475.
 [52] B. W. J. Mahy, *Antiviral Res.* **1997**, 36, 75–80.
 [53] R. M. Krause, *Emerging Infections*, Academic Press, San Diego, **1998**.

Asymmetrische Phasentransferkatalyse

Adam Nelson*

Die selektive Erkennung enantiomerer Ionen und die effiziente Übertragung stereochemischer Information bei der Wechselwirkung zwischen Ionen bleiben wichtige Ziele für viele Chemiker.^[1–3] So kann der molekulare Sensor **1**



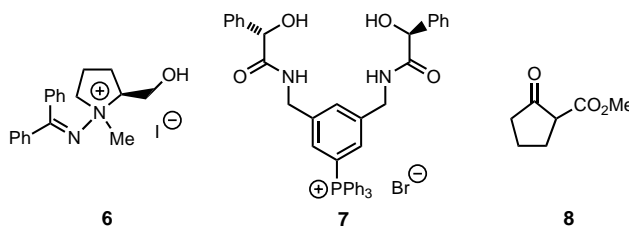
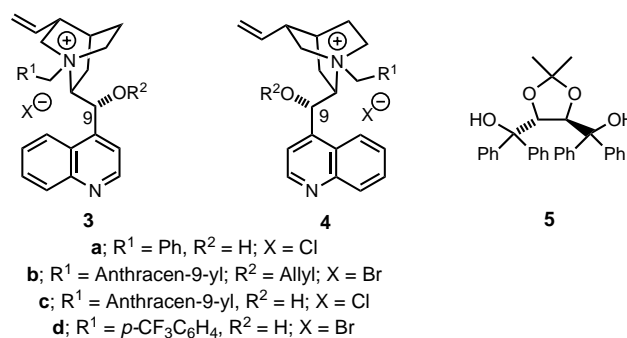
zwischen den Enantiomeren des primären Ammoniumions **2** unterscheiden und zeigt dies durch eine wahrnehmbare Farbänderung an; (1*S*)-Campher-10-sulfonat kann die selektive Faltung eines protonierten Polyguanin-Polynucleotids zu Helices mit einem deutlich bevorzugten Windungssinn bewirken.^[2]

Phasentransferkatalysatoren (PTCs) können wertvolle Reagentien sein, um Reaktionen zu beschleunigen^[4] und

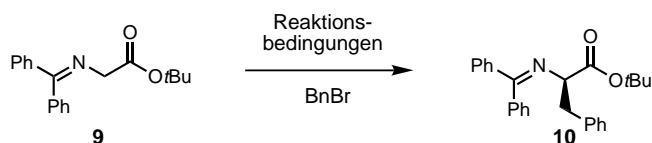
[*] Dr. A. Nelson

School of Chemistry, University of Leeds
 Leeds, LS2 9JT (Großbritannien)
 Fax: (+44) 113-233-6565
 E-mail: Adam.Nelson@chem.leeds.ac.uk

deren Regiochemie zu beeinflussen.^[5] Einzelne Beispiele hochenantioselektiver phasentransferkatalysierter Reaktionen sind zwar seit vielen Jahren bekannt,^[6] aber in einigen Fällen sind die von den Pionieren auf diesem Gebiet beanspruchten „guten“ Enantioselektivitäten auf Spurenverunreinigungen mit hohen optischen Drehwerten zurückzuführen.^[7] Kürzlich wurden jedoch die strukturellen Voraussetzungen bei Cinchonidin- (**3**) und Cinchoniniumsalzen (**4**), die zu einer wirkungsvollen asymmetrischen Phasentransferkatalyse führen, aufgeklärt.^[3]



Eine entscheidende Entdeckung war, daß die Größe des Substituenten R^1 in den Salzen **3** und **4** einen starken Einfluß auf die Enantioselektivität der Alkylierung des Glycinderivates **9** hat (Schema 1, Tabelle 1). Das Benzylcinchonidiniumsalz **3a** führt zu einer mäßigen Enantioselektivität in der



Schema 1. PTC-Alkylierung von **9**; die Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 1 angegeben.

Reaktion von **9** mit Benzylbromid (Nr. 1, Tabelle 1).^[8] Corey et al.^[3] sowie Lygo und Wainwright^[9] haben festgestellt, daß der Ersatz des Substituenten PhCH_2 am quartären Ammoniumzentrum durch die sterisch anspruchsvollere Anthracen-9-ylmethylgruppe zu guten bis sehr guten Enantioselektivitäten führt, und zwar sowohl in wäßrig-organischen Zweiphasensystemen als auch solchen aus einem Feststoff und einem organischen Lösungsmittel (Nr. 2–4, Tabelle 1). Ein wichtiges Merkmal dieser Methode ist, daß die Cinchonidiniumsalze **3** und die Cinchoniniumsalze **4** nahezu gleich gute, einander entgegengesetzte Enantioselektivitäten induzieren (Nr. 3 und 4, Tabelle 1). Optisch aktive nichtnatürliche Aminosäuren^[10] können durch Alkylierung von **9** hergestellt werden, und auch ein ausgedehnteres Enolat wurde nach dieser Methode mit guten Enantioselektivitäten alkyliert.^[11]

Ein neuer Zugang für das Design von Phasentransferkatalysatoren wurde kürzlich beschrieben; Corey et al. untersuchten die Kristallstrukturen von Cinchonidiniumsalzen und formulierten ein Modell, das die hoehenantioselektive Alkylierung des Enolats von **9** erklärt.^[3] Die positive Ladung von Ammoniumsalzen ist auch über die Kohlenstoff- und Wasserstoffatome delokalisiert, die das quartäre Stickstoffatom umgeben; das Enolat **11** geht eine enge Wechselwirkung mit dem chiralen Ammoniumsalz ein und wird hoehenantioselektiv alkyliert. Ein Modell^[3] zur Erklärung der effizienten Übertragung stereochemischer Information vom Ammoniumsalz **3b** auf das Enolat **11** ist in Abbildung 1 wiedergegeben.

Alkylierungen des Glycinderivates **9** sind inzwischen zu Standardreaktionen für die Beurteilung chiraler Phasentransferkatalysatoren geworden, doch werden auch andere asymmetrische Alkylierungen unter PTC-Bedingungen untersucht. So können 10 Mol-% des TADDOLs **5** die asymmetrische Alkylierung von **12** vermitteln, wobei **13** mit bis zu 82 % *ee*

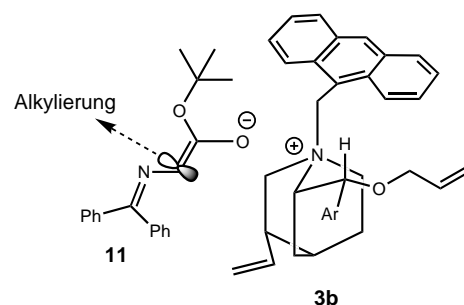
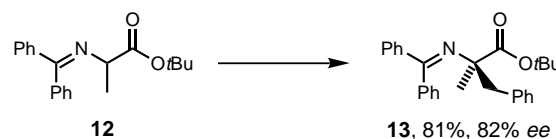


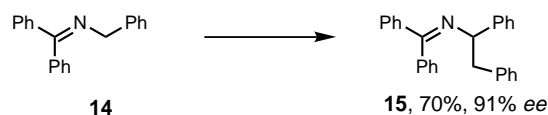
Abbildung 1. Zur Erklärung der enantioselektiven Alkylierung des Enolats **11** vorgeschlagener Übergangszustand.

entsteht (Schema 2; TADDOL = $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol).^[12] Das Hydrazoniumsalz **6** (2 Mol-%) führt zu einer außerordentlichen Beschleunigung der Alkylierung der Schiff-Base **14**, die Alkylierungsprodukte **15** werden dabei mit hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten (Schema 3).^[13] Das chirale quartäre Phosphoniumsalz **7** von Manabe, das eine Bindungsstelle aufweist, die zur Bildung von mehreren Wasserstoffbrückenbindungen befähigt ist, beschleunigt die Alkylierung des Oxoesters **8**, die bei Raumtemperatur die Produkte mit ca. 40 % *ee* liefert.^[14]



Schema 2. 10 Mol-% **5**, BnBr, NaOH, PhMe, Raumtemp., 15–24 h.

nigung der Alkylierung der Schiff-Base **14**, die Alkylierungsprodukte **15** werden dabei mit hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten (Schema 3).^[13] Das chirale quartäre Phosphoniumsalz **7** von Manabe, das eine Bindungsstelle aufweist, die zur Bildung von mehreren Wasserstoffbrückenbindungen befähigt ist, beschleunigt die Alkylierung des Oxoesters **8**, die bei Raumtemperatur die Produkte mit ca. 40 % *ee* liefert.^[14]



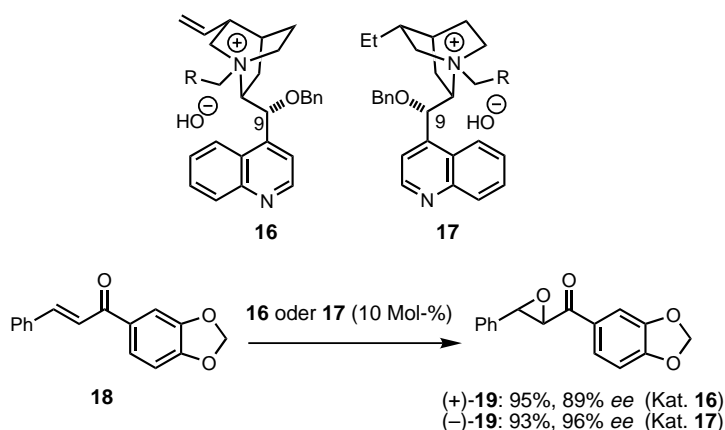
Schema 3. 2 Mol-% **6**, BnBr, K_2CO_3 , KOH, CH_2Cl_2 , Raumtemp., 24 h.

Chirale Phasentransferkatalysatoren wurden inzwischen in einem großen Spektrum von Reaktionen mit anionischen Intermediaten eingesetzt. Beispielsweise wurden die Salze **16** und **17** zur Katalyse der nucleophilen Epoxidierung von Enonen (z. B. **18**) eingesetzt; dabei entsteht jeweils ein Enantiomer des entsprechenden Epoxids (**19**; Schema 4).^[15] Auch hier wird angenommen, daß der sperrige Anthracen-9-ylmethyl-Substituent einen entscheidenden Einfluß auf die Enantioselektivität des Prozesses hat. Derartige Epoxide

Tabelle 1. Asymmetrische PTC-Alkylierung von **9** mit Benzylbromid.

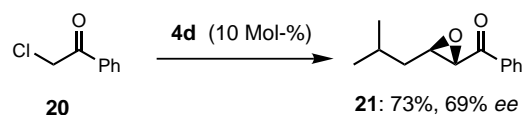
Nr.	Kat. ^[a]	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Reagentien	Lösungsm.	Produkt	<i>ee</i> [%]	Ausb. [%]	Lit.
1	3a	25	22	NaOH	H_2O	(<i>R</i>)- 10	66	75	[8]
2	3b	–78	22	$\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	CH_2Cl_2	(<i>R</i>)- 10	99.5	73	[3]
3	3c	25	18	KOH	$\text{H}_2\text{O}/\text{PhMe}$	(<i>R</i>)- 10	89	63	[9]
4	4c	25	18	KOH	$\text{H}_2\text{O}/\text{PhMe}$	(<i>S</i>)- 10	91	68	[9]

[a] Es wurden jeweils 10 Mol-% Katalysator eingesetzt.



Schema 4. 11proz. wäßrige NaOCl-Lösung, PhMe, Raumtemp., 48 h. R = Anthracen-9-yl.

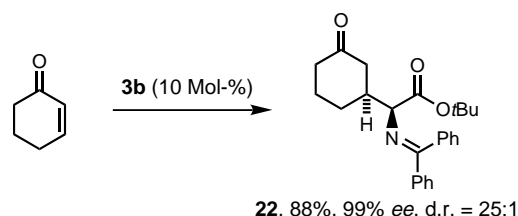
können auch in einer asymmetrischen Darzens-Reaktion unter PTC-Bedingungen enantioselektiv hergestellt werden; so ermöglicht das Cinchoniniumsalz **4d** die Synthese des Epoxids **21** mit zufriedenstellendem Enantiomerenüberschuß (Schema 5).^[16] Ebenso können Michael-Additionen asymme-



Schema 5. *i*BuCHO, LiOH · H₂O, Bu₂O, 4 °C, 134 h.

trisch geführt werden, indem ein chiraler Phasentransferkatalysator zugefügt wird. So wird das Enolat von **9** in Gegenwart von 10 Mol-% **3b** mit exzellenter Diastereoselektivität an Cyclohexanon addiert, wobei der Oxoester **22** mit >99% ee entsteht (Schema 6).^[10]

Mehrere Familien wirksamer chiraler Phasentransferkatalysatoren sind inzwischen für die asymmetrische Synthese verfügbar. Die höchsten Enantiomerenüberschüsse (>95% ee) sind bisher ausschließlich mit den Salzen von Cinchona-Alkaloiden erzielt worden, die am Brückenkopf-Stickstoffatom Anthracen-9-ylmethyl-substituiert sind (z.B. **3b**, **4b**). Diese Katalysatoren werden zur Verbesserung der Enantioselektivität bereits bekannter asymmetrischer PTC-



Schema 6. CsOH · H₂O, **9**, CH₂Cl₂, -78 °C.

Reaktionen beitragen und in anderen anionenvermittelten Prozessen genutzt werden, und zwar sowohl im Labor als auch in der Industrie.

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1583–1585

Stichwörter: Alkylierungen • Asymmetrische Katalyse • Epoxidierungen • Molekulare Erkennung • Phasentransferkatalyse

- [1] Y. Kubo, S. Maeda, S. Tokita, M. Kubo, *Nature* **1996**, 382, 522–524.
- [2] D. S. Schlitzer, B. M. Novak, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2196–2197.
- [3] E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12414–12415.
- [4] A. Gobbi, D. Landini, A. Maia, S. Petricci, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5356–5361.
- [5] K. Brandt, I. Porwolik-Czomperlik, M. Siwy, T. Kupka, R. A. Shaw, D. B. Davies, M. B. Hursthouse, G. D. Sykara, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12432–12440.
- [6] E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, 3. Aufl., VCH, Weinheim, **1993**.
- [7] E. V. Dehmlow, P. Singh, J. Heider, *J. Chem. Res. Synop.* **1981**, 292–293, zit. Lit.
- [8] M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2353–2355.
- [9] B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8595–8598.
- [10] E. J. Corey, M. C. Noe, F. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5347–5350.
- [11] E. J. Corey, Y. Bo, J. Busch-Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13000–13001.
- [12] Y. N. Belokon, K. A. Kochetkov, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, A. A. Chesnokov, O. V. Larionov, V. S. Parmár, R. Kumar, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 851–857.
- [13] J. J. Eddine, M. Cherqaoui, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1225–1228.
- [14] K. Manabe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5807–5810.
- [15] B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1599–1602.
- [16] S. Arai, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2145–2148.