

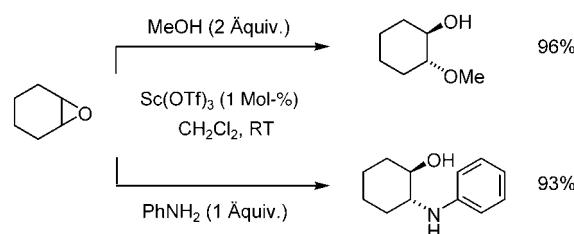
**Epoxidringöffnung****Scandium-Bipyridin-katalysierte, enantioselektive Addition von Alkoholen und Aminen an meso-Epoxide\*\***

Christoph Schneider,\* Anakallil R. Sreekanth und Enzo Mai

Die katalytische, enantioselektive Ringöffnung von *meso*-Epoxiden ist eine effiziente Strategie, um aus leicht zugänglichen, achiralen Großchemikalien in einem Schritt chirale, 1,2-difunktionalisierte Feinchemikalien in enantiomerenreicherer Form zu erzeugen.<sup>[1]</sup> In einem solchen Prozess muss der Katalysator, typischerweise eine chirale Lewis-Säure oder Lewis-Base, die enantiotopen Kohlenstoff-Zentren des *meso*-Epoxids differenzieren und die nucleophile Addition in einem einheitlichen  $S_N2$ -Prozess selektiv auf einen Epoxid-Terminus dirigieren können. 1,2-Azidoalkohole,<sup>[2]</sup> 1,2-Halogenhydrine,<sup>[3]</sup> 1,2-Cyanalkohole,<sup>[4]</sup> 1,2-Diolknoester und -ether<sup>[5]</sup> sowie 1,2-Sulfanylalkohole<sup>[6]</sup> sind auf diese Weise bisher in guten bis sehr guten Enantioselektivitäten synthetisiert worden. *meso*-Epoxide lassen sich auch durch chirale  $Ti^{III}$ -Komplexe reduktiv zu enantiomerenreichen Radikal anionen öffnen, die durch H-Donoren oder Alkene zu den Additionsprodukten abgefangen werden können.<sup>[7]</sup> Die nucleophile Addition von Aminen an *meso*-Epoxide zur direkten Synthese von 1,2-Aminoalkoholen gelingt gegenwärtig jedoch in den meisten Fällen nur mit unbefriedigender Enantioselektivität.<sup>[8]</sup> Verfahren zur enantioselektiven Addition aliphatischer Alkohole an *meso*-Epoxide existieren zurzeit überhaupt nicht. Wir berichten hier über ein neues Katalysatorsystem, das sowohl die Alkoholyse als auch die Aminolyse von *meso*-Epoxiden in teilweise hervorragenden Enantioselektivitäten und guten Ausbeuten katalysiert.

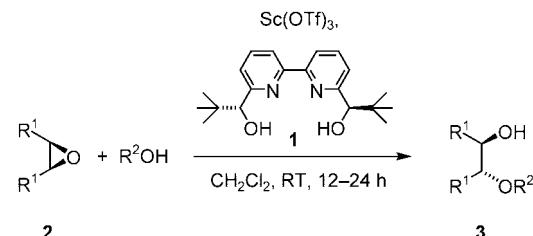
Der Ausgangspunkt unserer Untersuchungen war die Beobachtung von Crotti und Mitarbeitern, dass Lanthanoidtriflate, vor allem  $Yb(OTf)_3$ , sehr effektive Katalysatoren für die Aminolyse von 1,2-Epoxiden sind – vermutlich weil sie auch unter protischen Reaktionsbedingungen stark Lewis-sauer wirken können.<sup>[9,10]</sup> Orientierende Experimente mit verschiedenen Metalltriflatten zeigten, dass insbesondere  $Sc(OTf)_3$  ein hochaktiver Katalysator für die Alkoholyse

und Aminolyse von Epoxiden ist.<sup>[11]</sup> So reagierte Cyclohexenoxid sowohl mit Methanol (2 Äquiv.) als auch mit Anilin (1 Äquiv.) und 1 Mol-%  $Sc(OTf)_3$  innerhalb von 12 h bei Raumtemperatur in  $CH_2Cl_2$  in hohen Ausbeuten und mit vollständiger *anti*-Diastereoselektivität zu den Ringöffnungsprodukten (Schema 1).



**Schema 1.**  $Sc(OTf)_3$ -katalysierte Alkoholyse und Aminolyse von Cyclohexenoxid.

Ausgehend von diesem Befund untersuchten wir verschiedene chirale, mehrzähnige Liganden auf ihre Eignung als potenzielle Liganden für  $Sc(OTf)_3$ , wobei die besten Ergebnisse mit dem von Bolm et al.<sup>[12]</sup> eingeführten enantiomerenreinen 2,2'-Bipyridin **1** erhalten wurden (Schema 1). Einfares Rühren von  $Sc(OTf)_3$  und **1** (jeweils 10 Mol-%) in  $CH_2Cl_2$  bei Raumtemperatur führte *in situ* zum aktiven Katalysator, der in einer Testreaktion *cis*-Stilbenoxid (**2a**) und Methanol (2 Äquiv.) in guter Ausbeute und mit 92 % *ee* zum 1,2-Diolknoether **3a** umsetzte (Schema 2; Tabelle 1,



**Schema 2.** Scandium-Bipyridin-katalysierte Alkoholyse von *meso*-Epoxiden.

Nr. 1). Verschiedene andere Alkohole konnten ebenfalls in guten Ausbeuten und sehr hohen Enantioselektivitäten an **2a** addiert werden, wobei die besten Ergebnisse mit *para*-Methoxybenzylalkohol (97 % *ee*) erhalten wurden (Nr. 2–5). Dichlormethan erwies sich als das Lösungsmittel der Wahl, die Reaktionen in anderen Lösungsmitteln führten entweder zu keiner oder nur geringer Produktbildung (THF, DMF,  $CH_3CN$ ) oder ergaben deutlich geringere Enantioselektivitäten (Diethylether, Toluol, Methanol).

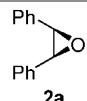
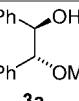
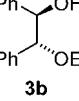
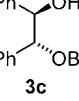
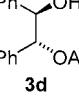
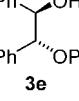
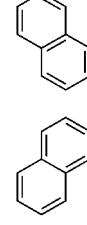
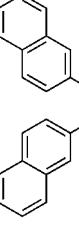
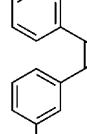
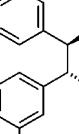
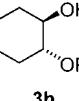
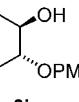
Andere aromatische *meso*-Epoxide lieferten die Ringöffnungs-Produkte **3f** und **3g** ebenfalls in guten Ausbeuten und ausgezeichneten Enantioselektivitäten von bis zu 98 % *ee* bei vollständiger *anti*-Diastereoselektivität (Nr. 6, 7). Mit  $Sc(OTf)_3$  allein als Katalysator wurde bei einigen Reaktionen mit aromatischen Epoxiden auch die Bildung geringer Mengen der diastereomeren Produkte beobachtet, eine solche Isomerisierung konnte mit dem Scandium-Bipyridin-

[\*] Prof. Dr. C. Schneider, Dr. A. R. Sreekanth, Dipl.-Chem. E. Mai  
Institut für Organische Chemie  
Universität Leipzig  
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)  
Fax: (+49) 341-973-6599  
E-mail: schneider@chemie.uni-leipzig.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Schn 441/3-1) und den Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Herrn Dr. Nitin T. Patil für Vorversuche sowie Herrn Prof. Dr. W. König (Universität Hamburg) für zahlreiche GC-Messungen an chiralen stationären Phasen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

**Tabelle 1:** Resultate der Scandium-Bipyridin-katalysierten Alkoholyse von *meso*-Epoxiden entsprechend Schema 2.

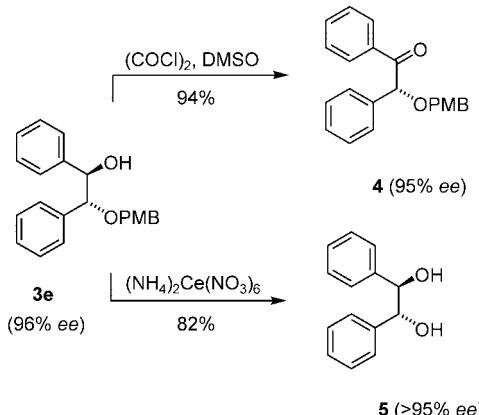
Nr.	Epoxid	Alkohol	Produkt <sup>[a]</sup>	ee [%] <sup>[b]</sup>	Ausb. [%] <sup>[c]</sup>
1		MeOH		92	81
2	<b>2a</b>	EtOH		96	75
3	<b>2a</b>	<i>n</i> BuOH		94	80
4	<b>2a</b>	AllylOH		95	78
5	<b>2a</b>	PMBOH <sup>[d]</sup>		97	82
6		MeOH		98	83
7		MeOH		96	75
8 <sup>[e]</sup>		PMBOH <sup>[d]</sup>		54	90
9 <sup>[e]</sup>		PMBOH <sup>[d]</sup>		49	93

[a] Die absolute Konfiguration der Produkte wurde durch Drehwertvergleich oder durch Analogiebetrachtung bestimmt. [b] Durch HPLC oder GC an chiralen stationären Phasen bestimmt (siehe Hintergrundinformationen). [c] Ausbeute an isoliertem Produkt. [d] PMB = *para*-Methoxybenzyl. [e] Diese Reaktion wurde bei  $-20^{\circ}\text{C}$  durchgeführt.

Komplex vollständig unterdrückt werden. Cycliche und aliphatische Epoxide wie Cyclohexenoxid (**2d**) bzw. *cis*-2-Butenoxid (**2e**) ergaben die entsprechenden 1,2-Diolmonoether **3h** und **3i** in sehr guten Ausbeuten, aber nur mit moderaten Enantioselektivitäten (Nr. 8, 9).

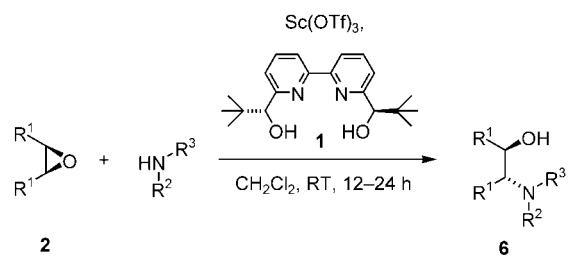
Verbindungen des Typs **3** sind interessante Synthesebausteine. So ließ sich der 1,2-Diolmonoether **3e** durch Swern-

Oxidation<sup>[13]</sup> unter praktisch vollständigem Konfigurationserhalt in 94 % Ausbeute in das PMB-geschützte Acyloin **4** überführen. Alternativ erhielten wir aus **3e** durch Cerammoniumnitrat-Oxidation<sup>[14]</sup> das freie 1,2-Diol **5** in 82 % Ausbeute (Schema 3).



**Schema 3.** Exemplarische Funktionalisierung des Ringöffnungs-Produktes **3e**.

Das optimierte Verfahren konnte direkt auf die Aminolyse von *meso*-Epoxiden übertragen werden (Schema 4; Tabelle 2). Reaktion von *cis*-Stilbenoxid (**2a**) und Anilin (1 Äquiv.) mit jeweils 10 Mol-%  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  und dem Bipyridin **1** lieferte den 1,2-Aminoalkohol **6a** in 95 % Ausbeute und 93 % ee. Die Katalysatorbeladung konnte auf 5 Mol-% abgesenkt werden ohne gravierende Auswirkungen auf Enantioselektivität (90 % ee) und Ausbeute (89 %). Sterisch



**Schema 4.** Scandium-Bipyridin-katalysierte Aminolyse von *meso*-Epoxiden.

gehinderte Aniline wie *N*-Methylanilin führten zu einer weiteren Steigerung der Enantioselektivität auf 97 % ee bei weiterhin hoher Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 2). Die Ringöffnung mit elektronenreicheren Aminen, wie *para*-Anisidin und *O*-Benzylhydroxylamin, lieferte bei etwas verminderter Enantioselektivität mit den Produkten **6c** und **6d** Verbindungen, die in einem Schritt leicht in die freien 1,2-Aminoalkohole überführbar sind (Nr. 3, 4). Aliphatische Amine ergaben keine befriedigenden Ergebnisse, vermutlich wegen Koordination an das Lewis-saure  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ . Weitere aromatische Epoxide wurden durch Anilin in guten Ausbeuten und hohen Enantioselektivitäten zu den 1,2-Aminoalkoholen **6e** und **6f** geöffnet (Nr. 5, 6). Cyclohexenoxid (**2d**) und *cis*-2-Butenoxid

**Tabelle 2:** Resultate der Scandium-Bipyridin-katalysierten Aminolyse von *meso*-Epoxiden entsprechend Schema 4.

Nr.	Epoxid	Amin	Produkt <sup>[a]</sup>	ee [%] <sup>[b]</sup>	Ausb. [%] <sup>[c]</sup>
1		PhNH <sub>2</sub>		93 (90) <sup>[d]</sup>	95 (89) <sup>[d]</sup>
2	<b>2a</b>	PhNHCH <sub>3</sub>		97	85
3	<b>2a</b>	<i>p</i> -Anisidin		82	87
4	<b>2a</b>	BnONH <sub>2</sub>		86	85
5		PhNH <sub>2</sub>		82	76
6		PhNH <sub>2</sub>		91	93
7		PhNH <sub>2</sub>		54	96
8		PhNH <sub>2</sub>		60	92

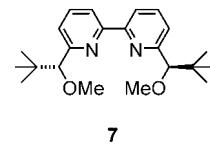
[a] Die absolute Konfiguration der Produkte wurde durch Drehwertvergleich oder durch Analogiebetrachtung bestimmt. [b] Durch HPLC oder GC an chiralen stationären Phasen bestimmt (siehe Hintergrundinformationen). [c] Ausbeute an isoliertem Produkt. [d] Die Werte in Klammern beziehen sich auf die Ergebnisse mit nur 5 Mol-% Katalysator.

(**2e**) wurden unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen durch Anilin nur mit moderaten ee-Werten umgesetzt, im Einklang mit den Ergebnissen der Alkoholyse (Nr. 7, 8).

Eine Variation der Ligandenstruktur erbrachte erste Hinweise auf für die Enantioselektivität wichtige Strukturlemente. So führte die Verwendung des zweifach O-methylierten Bipyridins **7** als chiralem Liganden zu einem völligen Einbruch der Enantioselektivität sowohl bei der Alkoholyse als auch bei der Aminolyse der Epoxide. Offenbar sind die

freien OH-Gruppen essenziell für die Bildung eines hochselektiven chiralen Scandium-Komplexes.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass wir mit dem beschriebenen Scandium-Bipyridin-Komplex einen neuen chiralen Katalysator für Epoxidöffnungen entwickelt haben, mit dem erstmals überhaupt eine teilweise hohenantioselektive Addition aliphatischer Alkohole an *meso*-Epoxide realisiert werden konnte. Weiterhin konnte mit diesem Katalysator die Selektivität der direkten Aminolyse von *meso*-Epoxiden erheblich verbessert werden. Aktuelle Arbeiten zielen darauf ab, durch Ligandenoptimierung die Substratbreite dieses Prozesses zu vergrößern und Informationen über die Struktur des Scandium-Komplexes zu gewinnen.



## Experimentelles

Alle Reaktionen wurden in ausgeheizten Kolben unter Stickstoff durchgeführt. Repräsentative Arbeitsvorschrift: Eine Lösung von Sc(OTf)<sub>3</sub> (49 mg, 0.10 mmol) und **1** (33 mg, 0.10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) wurde 5 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde zunächst *cis*-Stilbenoxid (**2a**; 196 mg, 1.00 mmol) und dann *para*-Methoxybenzylalkohol (275 mg, 2.00 mmol) zugegeben und 12 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Diethylether/n-Pentan 1:2) gereinigt. Man erhielt 277 mg (82 %) des 1,2-Diolmonoethers **3e** als farblose Kristalle. HPLC-Analyse (Chiralcel-OD-Phase, *n*-Hexan/2-Propanol 90:10, 1 mL min<sup>-1</sup>): 97% ee. Schmp: 85–86 °C; IR (KBr):  $\nu$  = 3521, 3432, 2865, 1610, 1509, 1241, 1195, 1022 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.53 (br. s, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.26 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.33 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.70 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J$  = 2.1, 6.6 Hz, 2H), 7.00–7.25 ppm (m, 12H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 55.4, 70.6, 78.7, 86.7, 114.0, 127.4, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 129.7, 137.8, 139.3, 159.5 ppm; HR-MS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> ber. 279.13555, gef. 279.13552;  $[\alpha]_D^{25} = -41.6^\circ$  ( $c$  = 0.72, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Die Reaktion von *cis*-Stilbenoxid (**2a**; 98 mg, 0.50 mmol), Anilin (47 mg, 0.50 mmol), Sc(OTf)<sub>3</sub> (25 mg, 0.05 mmol) und dem Bipyridin **1** (17 mg, 0.05 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) lieferte unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen 138 mg (95 %) des 1,2-Aminoalkohols **6a** (93 % ee, Chiralcel-OD, *n*-Hexan/2-Propanol 85:15, 1 mL min<sup>-1</sup>) als farblose Kristalle. Schmp: 100–103 °C; IR (KBr):  $\nu$  = 3545, 3406, 3031, 2879, 2846, 1601, 1498, 1450, 1427, 1319, 1034, 758, 700 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.75 (br. s, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.76 (br. s, 1H), 4.91 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H CH), 6.60–6.64 (m, 2H), 6.72–6.78 (m, 1H), 7.16–7.19 (m, 2H), 7.26–7.40 ppm (m, 10H); <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 64.8, 78.1, 114.2, 118.0, 126.7, 127.4, 127.6, 128.0, 128.3, 128.6, 129.1, 140.3, 140.6, 147.3 ppm; ESI-MS *m/z* = 601 [2M+Na]<sup>+</sup>, 312 [M+Na]<sup>+</sup>, 290 [M+H]<sup>+</sup>;  $[\alpha]_D^{23} = +48.6^\circ$  ( $c$  = 0.525, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Eingegangen am 25. Mai 2004

**Stichwörter:** Asymmetrische Katalyse · Epoxide · N-Liganden · Nucleophile Additionen · Scandium

[1] Übersichten: a) D. M. Hodgson, A. R. Gibbs, G. P. Lee, *Tetrahedron* **1996**, 52, 14361; b) E. N. Jacobsen, M. H. Wu, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), **1999**, S. 1309.

- [2] Siehe z. B. a) H. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1213; b) W. M. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2768; c) L. E. Martinez, J. L. Leighton, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897; d) Übersicht: E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421.
- [3] a) S. E. Denmark, P. A. Barsanti, K. T. Wong, R. A. Stavenger, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2428; b) W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7139; c) B. Tao, M. M. C. Lo, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 353; c) M. Nakajima, M. Saito, M. Uemura, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8827.
- [4] a) B. M. Cole, K. D. Shimizu, C. A. Krueger, J. P. A. Harrity, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1776; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1668; b) K. D. Shimizu, B. M. Cole, C. A. Krueger, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1703; c) S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1001.
- [5] E. N. Jacobsen, F. Kakiuchi, R. G. Konsler, J. F. Larrow, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 773; b) S. Matsunaga, J. Das, J. Roels, E. M. Vogl, N. Yamamoto, T. Iida, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2252.
- [6] a) T. Iida, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4783; b) M. H. Wu, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5252; c) J. Wu, X.-L. Hou, L.-X. Dai, L.-J. Xia, M.-H. Tang, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3431.
- [7] A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909.
- [8] a) X.-L. Hou, J. Wu, L.-X. Dai, L.-J. Xia, M.-H. Tang, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1747; b) S. Sagawa, H. Abe, Y. Hase, T. Inaba, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4962; c) A. Sekine, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 75.
- [9] M. Chini, P. Crotti, L. Favero, F. Macchia, M. Pineschi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 433.
- [10] Übersicht über Lanthanoidtriflate: S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W.-L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227.
- [11] a) Übersicht über Sc(OTf)<sub>3</sub>: S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *15*; b) B. M. Choudary, K. Jyothi, S. Madhi, M. L. Kantam *Synlett* **2004**, 231; c) A. Berkessel, E. Ashkenazi, M. R. M. Andreae, *Appl. Catal. A: General* **2003**, *254*, 27; d) für eine Yb(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Alkoholyse siehe: P. R. Likhar, M. P. Kumar, A. K. Bandyopadhyay, *Synlett* **2001**, 836.
- [12] a) C. Bolm, M. Zehnder, D. Bur, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 206; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 191; b) C. Bolm, M. Ewald, M. Zehnder, M. A. Neuburger, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 453.
- [13] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165.
- [14] a) R. Johansson, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2371; b) G. I. Georg, P. M. Mashava, E. Akgün, M. W. Milstead, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3151.