

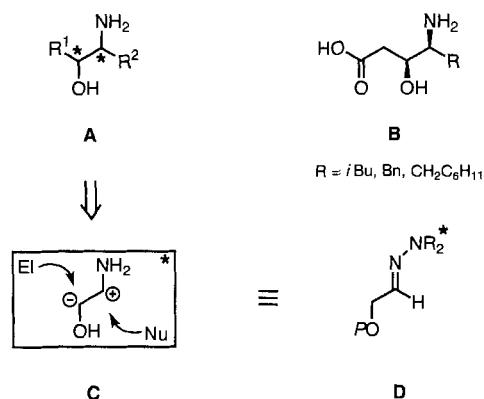
Diastereo- und enantioselektive Synthese von 1,2-Aminoalkoholen aus Glycolaldehyd-Hydrazenen – asymmetrische Synthese von (*R,R*)-Statin**

Dieter Enders*, Ulrich Reinhold

Professor Franz Dallacker zum 70. Geburtstag gewidmet

Die 1,2-Aminoalkoholeinheit **A** ist Bestandteil vieler wichtiger Natur- und Wirkstoffe^[1]. Vor diesem Hintergrund haben diastereo- und enantiomerenreine Aminoalkohole eine wachsende Bedeutung bei der Entwicklung von Enzyminhibitoren. Hierbei sind die γ -Amino- β -hydroxysäuren **B**, wie Statin ($R = i\text{Bu}$), 3-Amino-2-hydroxy-5-phenylpentansäure AHPPA ($R = \text{CH}_2\text{Ph} = \text{Bn}$) und Cyclohexylstatin ($R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$), wichtige Beispiele für Peptidmimetica^[2]. Statin und AHPPA sind essentielle Bestandteile des Pepstatins^[3] bzw. Aphantins^[4], die beide natürliche Peptid-Inhibitoren von sauren Proteasen, wie Renin oder die HIV-1-Protease, sind.

Trotz der bisher bekannten, meist von natürlichen Aminosäuren ausgehenden Synthesen von optisch aktiven Aminoalkoholen besteht weiterhin ein Bedarf an neuen, effizienten, flexiblen und hochstereoselektiven Methoden, wobei besonders die asymmetrische Synthese in jüngster Zeit an Bedeutung gewinnt^[1, 5, 6].

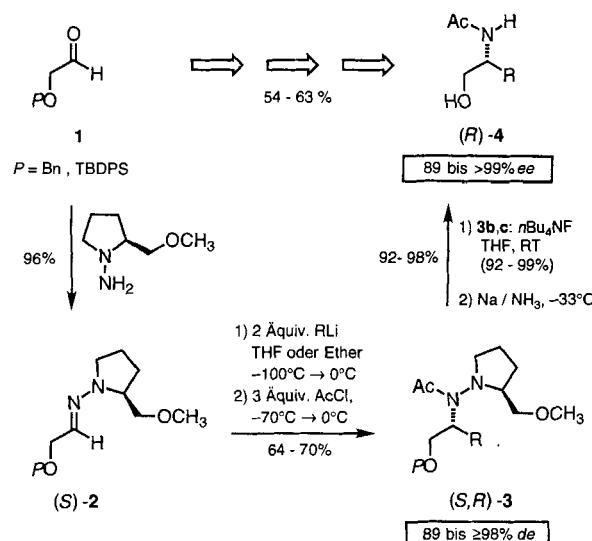


Unsere retrosynthetische Analyse der Aminoalkohole **A** führt zu einem 1,2-Aminoalkohol-Synthon **C** mit a^1 -Reaktivität bezüglich der Aminogruppe und d^1 -Reaktivität bezüglich der Hydroxyfunktion sowie zum entsprechenden Nucleophil (Nu) und Elektrophil (El). Als Syntheseäquivalent für **C** ist ein geschütztes, enantiomerenreines Glycolaldehyd-Hydrazen **D** geeignet (P = Schutzgruppe). Prinzipiell können Aldehyde mit der SAMP/RAMP-Hydrazen-Methode sowohl elektrophil α -alkyliert als auch durch nucleophile 1,2-Addition an die C-N-Doppelbindung in optisch aktive Amine mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität überführt werden^[7].

Wir berichten nun über eine C-C-verknüpfende, flexible, *syn*-diastereo- und enantioselektive Synthese von N-acetylgeschützten Aminoalkoholen **A** ($R^1 = \text{Allyl, H; R}^2 = \text{Alkyl, Allyl, Ben-$

zyl}). Durch Ozonolyse einer eingeführten Alkenylgruppe und Entfernen der Schutzgruppen eröffnet sich damit ein neuer diastereo- und enantioselektiver Zugang zu (*R,R*)-Statin.

Ausgehend vom preiswerten und leicht zugänglichen Benzyl(Bn)- oder auch *tert*-Butyldiphenylsilyl(TBDPS)-geschützten Glycolaldehyd **1** erhält man durch Umsetzung mit dem chiralen Hilfsreagens (*S*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (SAMP)^[7a-c] die entsprechenden SAMP-Hydrazone (*S*)-**2** (Schema 1). Diese werden bei tiefen Temperaturen mit zwei



Schema 1. Enantioselektive Synthese von *N*-Acetyl-1,2-aminoalkoholen (*R*)-**4**. RT = Raumtemperatur.

Äquivalenten einer Organolithiumverbindung umgesetzt^[8] und das entstandene Lithiumhydrazid mit drei Äquivalenten Acetylchlorid (AcCl) abgefangen. Nach wäßriger Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung erhält man die N-acetylgeschützten Hydrazide (*S,R*)-**3** in guten Ausbeuten (64–70%) mit hohen bis sehr hohen Diastereomerenüberschüssen (89 bis $\geq 98\% \text{ de}$; Tabelle 1)^[20]. Mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid

Tabelle 1. Durch nucleophile 1,2-Addition an die Hydrazon **2** hergestellte N-acetylgeschützte 1,2-Aminoalkohole **4**.

3, 4	P	R	3		4		Konfig.	
			Ausb. [a] [%]	de [b] [%]	Ausb. [%]	ee [c] [%]		
a	[d]	CH ₂ Ph	Me	66 (51)	96 (>99)	96 (97)	95 (>99)	+21.7 [e] (3.24) (<i>R</i>) [f]
b		TBDPS	<i>n</i> Bu	64	89	98	89	+27.9 (0.85) (<i>R</i>) [f]
c		TBDPS	Allyl	70	≥ 98	92	>99	-15.0 (0.67) (<i>R</i>)

[a] Als Lösungsmittel wurde für **2a, b** THF und für **2c** Diethylether verwendet. [b] de-Wert für **3a** gaschromatographisch (SE-30, FID), für **3b, c** ¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt. [c] Nach GC-Analyse an chiralen stationären Phasen und NMR-Shift-Experimenten [11]. [d] Werte in Klammern nach säulenchromatographischer Diastereomeren-trennung von **3a** (SiO₂, Ether/Petrolether 1/1). [e] Drehwert der enantiomerenreinen Verbindung **4a**. [f] Durch Vergleich der Drehwerte mit Literaturangaben festgelegt [13].

(*n*Bu₄NF) werden die silylgeschützten Acetylhydrazide **3b** und **3c** vor der N-N-Bindungsspaltung desilyliert^[9]. Die reduktive N-N-Bindungsspaltung – unter gleichzeitiger Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe bei (*S,R*)-**3a** – wird mit Natrium in Ammoniak durchgeführt^[7h, 10]. Man erhält nach säulenchromatographischer Reinigung racemisierungsfrei die N-acetylgeschützt-

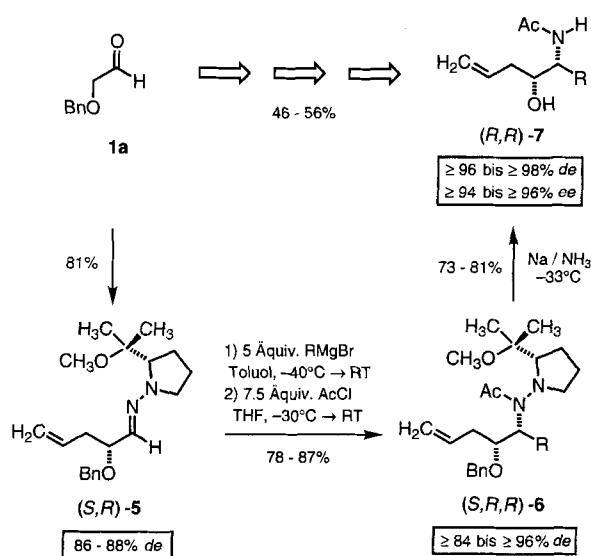
[*] Prof. Dr. D. Enders, Dipl.-Chem. U. Reinhold
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Professor-Pirlet-Straße 1, D-52074 Aachen
Telefax: Int. + 241/8888127

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

ten Aminoalkohole (*R*)-4 in sehr guten Ausbeuten (92–98 %) und mit hohen Enantioselektivitäten (89 bis >99 % ee; Tabelle 1)^[20].

Die Enantiomerenüberschüsse wurden durch Gaschromatographie (GC) an chiralen stationären Phasen und durch ¹H-NMR-Shift-Experimente bestimmt^[11]. Das chirale Amin (*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin (SMP) kann zurückgewonnen werden^[12]. Beispielhaft wurde (*S,R*)-3a durch Säulenchromatographie diastereomerrein erhalten (>99 % de) und zum enantiomerenreinen, geschützten 1,2-Aminoalkohol (*R*)-4a umgesetzt (>99 % ee). Die absoluten Konfigurationen von 4a und 4b wurden durch Vergleich der Drehwerte mit Literaturangaben^[10] bestimmt. Die Gesamtausbeute (1 → (*R*)-4) über drei bzw. vier Stufen beträgt 54–63 %.

In Schema 2 ist ausgehend vom benzylgeschützten Glycolaldehyd 1a der sukzessive Aufbau von zwei vicinalen stereogenen



Schema 2. *syn*-Diastereo- und enantioselektive Synthese von 1,2-Aminoalkoholen (*R,R*)-7.

Zentren durch α -Alkylierung und 1,2-Addition zu den Aminoalkoholen (*R,R*)-7 gezeigt. Die bekannte α -Alkylierung von 1a liefert (*R,S*)-5 in sehr guter Ausbeute (81 %, zwei Stufen) und mit hoher asymmetrischer Induktion (86–88 % de), wobei als chirales Auxiliar (*S*)-1-Amino-2-(1-methyl-1-methoxyethyl)-pyrrolidin (SADP)^[14] verwendet wird^[17e]. Das SADP-Hydrazen (*S,R*)-5 wird anschließend mit fünf Äquivalenten eines Grignard-Reagens in Toluol^[15] umgesetzt und dann mit Acetylchlorid zu den *syn*-konfigurierten *N*-Acetylhydraziden (*S,R,R*)-6 in 78–87 % Ausbeute abgefangen (Tabelle 2)^[20]. Die erreichte Diastereoselektivität bezüglich des neu gebildeten stereogenen Zentrums ist in allen Fällen größer als 98 %. Diese sehr hohe Induktion kann außer auf die steuernde Wirkung der chiralen Hydrazonfunktion auch auf den Einfluß des α -Chiralitätszentrums, das nach dem Chelat-Modell dieselbe Konfiguration liefert, zurückgeführt werden^[17g–i]. 6b (*R* = Bn) wird nach einfacher säulenchromatographischer Reinigung mit ≥ 96 % de erhalten. Durch gleichzeitige N-N-Bindungsspaltung und Entfernung der Benzylschutzgruppe mit Na/NH₃ erhält man nach Diastereomertrennung durch Flash-Chromatographie die funktionalisierten *N*-geschützten Aminoalkohole (*R,R*)-7 mit hoher optischer Reinheit (≥ 96 % de, ≥ 94 % ee; Tabelle 2)^[20].

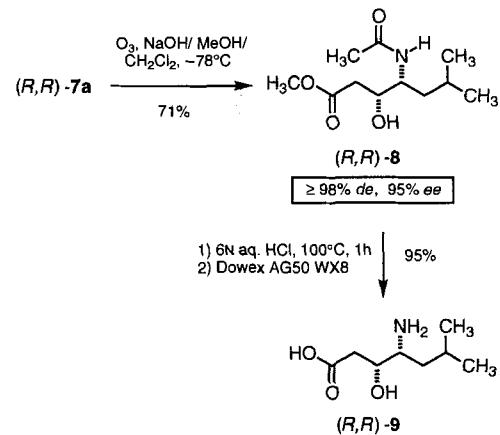
Die in vier Stufen in 46–56 % Ausbeute zugänglichen, *N*-acetylgeschützten 1,2-Aminoalkohole (*R,R*)-7 sind Vorstufen von

Tabelle 2. Durch nucleophile 1,2-Addition an 5 hergestellte *N*-acetylgeschützte 1,2-Aminoalkohole 7.

6, 7 R	6	7		Konfig.	
	Ausb. [%]	de [%]	Ausb. [%]	de [%]	[α] _D ^{RT} (c, CHCl ₃)
a <i>i</i> Bu	86	≥ 84	81	≥ 98 [e]	≥ 96 + 50.3 (0.78) (<i>R,R</i>)
b CH ₂ Ph	78	≥ 96 [f]	73	≥ 96	≥ 94 + 37.5 (1.85) (<i>R,R</i>)
c CH ₂ C ₆ H ₁₁	87	≥ 84	75	≥ 98 [e]	96 + 52.3 (0.65) (<i>R,R</i>)

[a] ¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt. [b] Enthält nach säulenchromatographischer Reinigung infolge Reduktion des allylischen Restes sowie Birch-Reduktion des Benzolrings 3–11 % Verunreinigungen (NMR, GC). [c] Nach Veresterung mit (*S*)- oder (*R*)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylessigsäure (MTPA) ¹H-NMR-spektroskopisch ermittelt [16]. [d] Polarimetrisch durch Vergleich der Drehwerte von 9 mit Literaturdaten [19] und auf der Basis früherer α -Alkylierungen sowie 1,2-Additionen mit SAMP- oder SADP-Hydrazenen [7e, f] bestimmt. [e] Nach Flash-Chromatographie (SiO₂, Ether). [f] Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Ether/Petrolether 1/3).

(*R,R*)-Statin (*R* = *i*Bu), AHPPA (*R* = Bn) und Cyclohexylstatin (*R* = CH₂C₆H₁₁). Der *N*-Acetylaminolalkohol (*R,R*)-7a wurde durch oxidative Spaltung der C-C-Doppelbindung mit Ozon in basischem Methanol/Dichlormethan racemisierungsfrei in den Methylester (*R,R*)-8 in guter Ausbeute (71 %) überführt^[17]. Die saure Hydrolyse der Methylester- und der Acetylaminofunktion verläuft in 6 N wäßriger Salzsäure bei 100 °C in einer Stunde quantitativ zum Statin-Hydrochlorid (*R,R*)-9 · HCl. Durch Ionentauschchromatographie wird das freie (*R,R*)-Statin 9 in einer Gesamtausbeute von 38 % über sechs Stufen erhalten^[18] (Schema 3).



Schema 3. Diastereo- und enantioselektive Synthese von (*R,R*)-Statin 9.

Durch Vergleich des Drehwerts von so erhaltenem Statin mit Literaturdaten^[19] und wegen der bei der α -Alkylierung gebildeten (*R*)-Konfiguration^[17e] kann unter Annahme eines einheitlichen Reaktionsverlaufes den Verbindungen 6 bis 9 die (*R,R*)-Konfiguration zugeordnet werden. Das natürliche *syn*-(*S,S*)-Statin ist analog mit dem Auxiliar (*R*)-1-Amino-2-(1-methoxy-1-methylethyl)pyrrolidin (RADP)^[14] statt SADP zugänglich.

Die hier beschriebene Methode eröffnet einen neuen *syn*-diastereo- und enantioselektiven Zugang zu *N*-acetylgeschützten, funktionalisierten 1,2-Aminoalkoholen. Der Vorteil liegt besonders in der hohen Flexibilität durch Variation von Nucleophil- und Elektrophil-Komponente. Wie am Synthesebeispiel Statin und dessen Analoga demonstriert, sollte das Verfahren die asymmetrische Synthese vieler optisch aktiver 1,2-Aminoalkohole im Rahmen von Natur- und Wirkstoffsynthesen ermöglichen.

Experimentelles

N-Acetylhydrazide (S,R)-3: Zu einer Lösung von 10 mmol (S)-2 in 40 mL THF (Diethylether für R = Allyl) tropft man bei -100°C (R = Me, -70°C) unter Argon und unter Röhren 20 mmol der Organolithium-Lösung und läßt in 12 h auf 0°C aufwärmen. Anschließend kühlst man auf -70°C ab, gibt 30 mmol AcCl zu, röhrt 1 h bei dieser Temperatur und weitere 0.5–2 h bei 0°C . Es empfiehlt sich, das Ende der Reaktion dünnenschichtchromatographisch festzustellen, um Ausbeuteverluste zu vermeiden. Zur Hydrolyse gießt man in 80 mL gesättigte NaHCO_3 -Lösung, extrahiert dreimal mit Diethylether, trocknet über MgSO_4 und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach Reinigung der gelb-braunen Rohprodukte durch Flash-Chromatographie (SiO_2 , Diethylether/Petrolether 1/1 bis 1/2) erhält man farbloses bis hellgelbe Flüssigkeiten.

N-Acetylhydrazide (S,R,R)-6: Zu einer Lösung von 10 mmol (S,R)-5 in 500 mL Toluol tropft man bei -40°C unter Argon und Röhren 50 mmol RMgBr (2 N in Diethylether) und läßt langsam in 12 h auf Raumtemperatur aufwärmen. Man gibt 100 mL THF zu, kühlst auf -30°C ab und tropft 75 mmol AcCl zu. In 2 h läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und röhrt noch ca. 2 h (DC-Kontrolle). Anschließend arbeitet man wie beschrieben auf und isoliert säulenchromatographisch (SiO_2 , Diethylether/Petrolether 1/3 bis 1/4) farblose bis hellgelbe Flüssigkeiten. 6b fällt als farblose, kristalline Reinsubstanz an.

N-N-Spaltung zu den N-Acetylaminooalkoholen (R)-4 und (R,R)-7: Zu 25 mL flüssigem Ammoniak werden bei -70°C eine Lösung von 1 mmol der Acetylhydrazide 3a und 6 (3b und 3c werden vorher mit 1.5 Äquiv. $n\text{Bu}_4\text{NF}$ in THF bei Raumtemperatur desilyliert) in 6 mL THF zugetropft und anschließend 10 mmol Na zugegeben. Dann wird unter Rückfluß (-33°C) erwärmt. Durch DC-Kontrolle wird der Endpunkt der Reaktion bestimmt und die Reaktionsmischung vorsichtig mit 1.5 g NH_4Cl versetzt. Der Ammoniak wird abgedampft, der zurückbleibende Feststoff dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert und dann abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Reinigung der hellgelben Flüssigkeiten durch Flash-Chromatographie (SiO_2 , Diethylether oder Diethylether/MeOH 6/1 bis 15/1) erhält man farblose Flüssigkeiten oder Feststoffe.

Eingegangen am 4. Februar 1995 [Z 7695]

Stichworte: Aminoalkohole · Asymmetrische Synthesen · Hydrazone · Nucleophile Additionen · Statine

- [1] Übersichten zur Synthese und Verwendung von 1,2-Aminoalkoholen: a) R. Henning, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, *38*, 460–464; b) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1559–1573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531–1545; c) Y. Ohfune, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 360–366; d) T. Yokomatsu, Y. Yuasa, S. Shibuya, *Heterocycles* **1992**, *33*, 1051–1078; 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.
- [2] Übersichtsartikel: a) D. H. Rich in *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Bd. 2 (Hrsg.: C. Hansch, P. G. Sammes, J. B. Taylor), Pergamon, New York, **1990**, S. 391; b) J. Gante, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1780–1802; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699–1720.
- [3] a) H. Umezawa, T. Aoyagi, H. Morishima, M. Matsuzaki, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiotics* **1970**, *23*, 259–265; b) H. Morishima, T. Takita, T. Aoyagi, T. Takeuchi, H. Umezawa, *ibid.* **1970**, *23*, 263–265.
- [4] a) D. H. Rich, E. T. Sun, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 27–33; b) S. Omura, N. Imamura, K. Kawakita, Y. Mori, Y. Yamazaki, R. Masuma, Y. Takahashi, H. Tanaka, L.-Y. Huang, H. B. Woodruff, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1079–1085.
- [5] Asymmetrische Synthesen: a) D. Enders, U. Jegelka, B. Dürker, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 423–425; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 423–425; b) S. Kanemasa, T. Mori, A. Tatsukawa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8293–8296; c) A. G. M. Barrett, M. A. Seefeld, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7857–7870; d) K. Hattori, H. Yamamoto, *ibid.* **1994**, *50*, 2785–2792; e) M. E. Brunnage, A. J. Burke, S. G. Davies, C. J. Goodwin, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 203–206; f) A. M. Kanazawa, J.-N. Denis, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238–1240; asymmetrische Synthesen primärer 1,2-Aminoalkohole: g) Y. Ukaji, K. Kume, T. Watai, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1991**, 173–176; h) J. Schwerdtfeger, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1547–1549; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1505–1508; i) S. Matsubara, H. Ukita, T. Kodama, K. Utimoto, *Chem. Lett.* **1994**, 831–834; j) O. Lingibe, B. Grafe, M.-C. Sacquet, G. Lhommet, *Heterocycles* **1994**, *37*, 1469–1472.
- [6] Übersichtsartikel zur Statin-Synthese: a) J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reissig, *Organic Synthesis Highlights*, VCH, Weinheim, **1991**, S. 365; b) Lit. [1d]; jüngere Statin-Synthesen: c) A. Bernardi, F. Michelini, D. Potenza, C. Scolastico, R. Villa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4949–4952; d) D. Misti, G. Zappa, *ibid.* **1990**, *31*, 7359–7362; e) T. Ohta, S. Shiokawa, R. Sakamoto, S. Nozoe, *ibid.* **1990**, *31*, 7329–7332; f) K. Shinozaki, K. Mizuno, H. Oda, Y. Masaki, *Chem. Lett.* **1992**, 2265–2268; g) Y. Lu, C. Miet, N. Kunesch, J. E. Poisson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 893–902; h) J. W. B. Cooke, S. G. Davis, A. Naylor, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7955–7966; i) U. Schmidt, B. Riedl, G. Haas, H. Griesser, A. Vetter, S. Weinbrenner, *Synthesis* **1993**, 216–220, zit. Lit.; j) K. Otsuka, T. Ishizuka, K. Kimura, T. Kunieda, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 748–750; asymmetrische Statin-Synthesen: l) T. Ishizuka, S. Ishibuchi, T. Kunieda, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1841–1852 zit. Lit.; m) L. Bertelli, R. Fiaschi, E. Napolitano, *Gazz. Chim. Ital.* **1993**, *123*, 521–524; n) K.-J. Hwang, C.-M. Yu, N.-K. Choi, K.-H. Park, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, *15*, 525–526.
- [7] Übersichten zur SAMP/RAMP-Methode: a) D. Enders in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 B (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1984**, S. 275; b) D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173–202; c) D. Enders, M. Klatt in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1995**, im Druck; Beispiele zur α -Alkylierung: d) D. Enders, J. Tiebes, N. De Kimpe, M. Keppens, C. Stevens, G. Smaghe, O. Betz, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4881–4884; e) D. Enders, U. Reinhold, *Synlett* **1994**, 792–795; zur 1,2-Addition an Hydrazone: f) D. Enders, J. Schankat, M. Klatt, *ibid.* **1994**, 795–797 zit. Lit.; zur 1,2-Addition an α -Hydroxyaldehyd-Hydrazone: g) D. A. Claremon, P. K. Lumma, B. T. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8265–8266; h) C. Nübling, Dissertation, Technische Hochschule Aachen, **1987**; i) W. R. Baker, S. L. Condon, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3277–3284.
- [8] Allyllithium wurde durch Transmetallierung von Allyltri-n-butylstannan mit n-Butyllithium in Diethylether hergestellt und ohne weitere Reinigung eingesetzt.
- [9] S. Hanessian, P. Lavalée, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975–2977.
- [10] S. E. Denmark, O. Nicaise, J. P. Edwards, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6219–6223.
- [11] Chirale stationäre Phasen: Heptakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin/Poly-siloxan (25 m, 0.25 mm Innendurchmesser) für 4a und 4c sowie Heptakis(2,6-di-O-methyl)- β -cyclodextrin/Poly-siloxan (25 m, 0.25 mm Innendurchmesser) für 4b. Bei den NMR-Verschiebungsexperimenten wurde als chirales Cosolvens (–)-(R)-1-(9-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol verwendet.
- [12] D. Enders, R. Funk, M. Klatt, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 418–420; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 418–420.
- [13] S. Fernández, R. Brieva, F. Rebolledo, V. Gotor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2885–2889.
- [14] D. Enders, H. Kipphardt, P. Gerdes, L. J. Breña-Valle, V. Bushan, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, *97*, 691–704.
- [15] a) A. Alexakis, N. Lensen, J.-P. Tranchier, P. Mangeney, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4563–4565. b) Bei der 1,2-Addition von Grignard-Reagentien in Toluol an die Hydrazone 2 werden im Vergleich zu denen von Organolithium-Verbindungen niedrigere Induktionen erreicht ($\delta < 90\%$).
- [16] 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.
- [17] J. A. Marshall, A. W. Garofalo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3675–3680.
- [18] Zur Schutzgruppenabstaltung und anschließenden Ionentauschchromatographie (Dowex AG50 WX8, 0.1 M pH5-Puffer (Essigsäure/Pyridin)): a) R. Steulmann, H. Klostermeyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 2245–2250; b) W.-S. Liu, S. C. Smith, G. I. Glover, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 577–579.
- [19] (R,R)-9: $[\alpha]_D^{25} = +18.4$ ($c = 0.43$ in H_2O), $[\alpha]_D^{\text{RT}} = +19$ bis +20 ($c = 0.55$ –1.0 in H_2O) [18b] zit. Lit. (RT = Raumtemperatur); Schmp. 198–199 °C (Zersetzung, $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$), 200–202 °C, 234–236 °C [18b] zit. Lit.
- [20] Alle neuen Verbindungen geben entsprechende spektroskopische Daten (IR, NMR, MS) und korrekte Elementaranalysen oder exakte Massen durch Hochauflösungs-Massenspektrometrie.

Die Synthese von Tris(perfluoralkyl)-phosphanen **

Joel J. Kampa, John W. Nail und Richard J. Lagow*

Es gibt viele Veröffentlichungen und Übersichten zur Synthese, Charakterisierung und Reaktivität hochfluorierter Phosphane^[1, 2]. Große Aufmerksamkeit fand die Tatsache, daß fluorierte Phosphane mit Übergangsmetallen Komplexe bilden. Die erste Verbindung der Fluorophosphanreihe, das Phosphortrifluorid PF_3 , erwies sich als Analogon von Kohlenmonoxid, wobei es in seinen Reaktionen mit Übergangsmetallen auch elektronisch CO sehr ähnlich ist. Andere hochfluorierte Phosphor(III)-Verbindungen reagieren wie PF_3 und unsere jüngsten Arbeiten ha-

[*] Prof. R. J. Lagow, Dr. J. J. Kampa, Dr. J. W. Nail
Department of Chemistry, University of Texas at Austin
Austin, TX 78712 (USA)
Telefax: Int. + 512/471-8648

[**] Diese Arbeit wurde vom Air Force Office of Scientific Research (F49620-92-0104) und dem U.S. Department of Energy (DE-FG05-91ER12119) gefördert.