

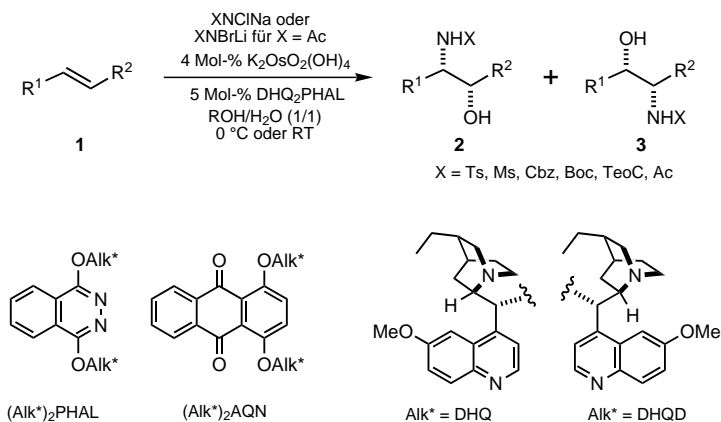
Möglichkeiten und Grenzen der asymmetrischen Sharpless-Aminohydroxylierung in der organischen Synthese

Peter O'Brien*

Seit dem richtungsweisenden Beitrag von Sharpless aus dem Jahr 1996^[1] hat sich die katalytische Umwandlung von Alkenen in enantiomerenangereicherte N-geschützte Aminoalkohole (die asymmetrische Aminohydroxylierung, AA) rasch zu einer äußerst nützlichen Methode entwickelt. Mit dieser Reaktion, die eng mit der asymmetrischen Dihydroxylierung^[2] verwandt ist, lassen sich nun viele Arten von Alkenen in guter Ausbeute und mit hohen Enantiomerenüberschüssen in unterschiedlich N-geschützte Aminoalkohole überführen. Dies ist um so bedeutender, als die β -Aminoalkoholfunktionalität in vielen biologischen Wirkstoffen zu finden ist und als ein wichtiges Pharmakophor angesehen wird. Ein großer Teil der neueren Veröffentlichungen auf dem Gebiet der asymmetrischen Aminohydroxylierung handelt dementsprechend von deren Einsatz bei der Synthese biologischer Wirkstoffe; ein kurzer Überblick über diese Arbeiten befindet sich am Ende dieses Beitrags. Dessen Hauptanliegen ist jedoch der Vergleich verschiedener Typen von AA-Reaktionen hinsichtlich Ausbeute, Regioselektivität und Enantiomerenüberschuß. Darüber hinaus könnte diese Diskussion dem Syntheschemiker nützliche Richtlinien zum präparativen Einsatz der asymmetrischen Sharpless-Aminohydroxylierung liefern.

Zur Zeit gibt es sechs Varianten zur Durchführung asymmetrischer Aminohydroxylierungen. Sie stammen allesamt aus der Arbeitsgruppe von Sharpless und unterscheiden sich lediglich hinsichtlich der N-Schutzgruppe (*p*-Toluolsulfonyl (Ts),^[1] Methansulfonyl (Ms),^[3] Benzyloxycarbonyl (Cbz),^[4] *tert*-Butoxycarbonyl (Boc),^[5, 6] 2-Trimethylsilyl-ethoxycarbonyl (TeoC)^[7] oder Ac;^[8] Schema 1). In allen Fällen wird eine Kombination aus Osmiumtetroxid (aus $K_2OsO_2(OH)_4$ hergestellt), einem von Alkaloiden abgeleiteten Liganden (z. B. 1,4-Bis(dihydrochininyl)phthalazin ((DHQ)₂PHAL) oder 1,4-Bis(dihydrochininyl)anthrachinon ((DHQ)₂AQN)) und dem Li- oder Na-Salz eines N-halogenierten Sulfonamids, Alkylcarbamats oder Carbonsäureamids in einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser und einem Alkohol eingesetzt; aus einem unsymmetrischen Alken **1** können dabei die beiden Regioisomere **2** und **3** entstehen. Wie bei der asymmetrischen Dihydroxylierung induzieren der Dihydrochinin(DHQ)- und der Dihydrochinidin(DHQD)-Ligand entgegengesetzte Enantiomerenverhältnisse im Produkt.

Tabelle 1 enthält eine direkte Gegenüberstellung der Reaktionsbedingungen aller sechs Varianten. Sie ähneln sich stark, und bei den Reaktionsbedingungen sind nur gering-



Schema 1. Allgemeines Schema der asymmetrischen Sharpless-Aminohydroxylierung (AA).

Tabelle 1. Überblick über die sechs Varianten der Aminohydroxylierung.

Varianten ^[a]	N-Quelle (Äquiv.)	Solvens	<i>T</i> [°C]	((DHQ) ₂ PHAL [Mol-%])
A	TsNCINa (3.5)	<i>t</i> BuOH/H ₂ O (1/1) ^[b]	RT	5
B	MsNCINa (3)	<i>n</i> PrOH/H ₂ O (1/1)	RT	5
C	CbzNCINa (3)	<i>n</i> PrOH/H ₂ O (1/1) ^[c]	RT	5
D	BocNCINa (3)	<i>n</i> PrOH/H ₂ O (2/1)	0	6
E	TeoCNCINa (3)	<i>n</i> PrOH/H ₂ O (1/1)	RT	5
F	AcNBRLi (1)	<i>n</i> PrOH/H ₂ O (1/1.5)	4	5

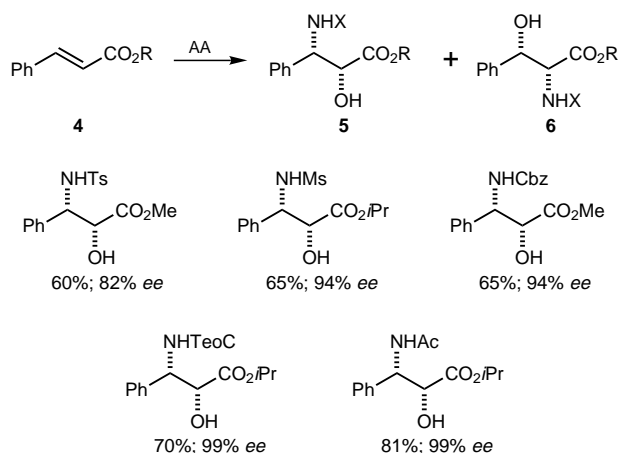
[a] Bei allen Varianten wurden 4 Mol-% $K_2OsO_2(OH)_4$ eingesetzt. [b] Es wurde auch Acetonitril/Wasser (1/1) als Lösungsmittel verwendet. [c] Es wurden auch *i*PrOH/Wasser (1.5/1) und Acetonitril/Wasser (1/1) als Lösungsmittel verwendet.

füge Unterschiede auszumachen. So wird, um eine effiziente Einführung der Boc-Schutzgruppe zu gewährleisten, die entsprechende Reaktion (zur Minimierung der konkurrierenden Dihydroxylierung) bei 0 °C sowie geringerer Wasser- und höherer Ligandenkonzentration durchgeführt.^[5] Die bei den Varianten A, B und F einzusetzenden N-Halogenamid-Salze werden aus den entsprechenden N-Halogenamiden hergestellt, während die entsprechenden Carbamat-Derivate bei den Varianten C–E jeweils *in situ* aus den Carbamaten und *tert*-Butylhypochlorit/NaOH gebildet werden. Wie wir noch sehen werden, werden im allgemeinen mit sterisch weniger anspruchsvollen Substituenten am Stickstoffatom (z. B. X = Ms (Variante B), TeoC (Variante E) oder Ac (Variante F)) höhere Ausbeuten und Enantioselektivitäten erreicht. Ferner ist bei der Variante E die Reaktionsgeschwindigkeit am größten, so daß hier mit kleineren Katalysatormengen (z. B. 2 Mol-% Osmium) gearbeitet werden kann. Von Bedeutung für den präparativen Einsatz ist, daß die Schutzgruppen Boc, Cbz und TeoC am leichtesten wieder zu entfernen sind.

[*] Dr. P. O'Brien

Department of Chemistry, University of York
Heslington, York YO10 5DD (Großbritannien)
Fax: (+44) 1904-432516
E-mail: paob1@york.ac.uk

Unter den verschiedenen Typen von Alkenen haben sich die Zimtsäureester (Cinnamate) **4** als besonders geeignete (und entsprechend beliebte) Substrate für asymmetrische Aminohydroxylierungen erwiesen. Bei Verwendung von (DHQ)₂PHAL wird bevorzugt das Regioisomer **5** gebildet; einige Resultate sind in Schema 2 dargestellt. Die höchsten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse liefern die TeoC-Carbamat-Variante E und die Acetamid-Variante F, wobei hier die höheren Ausbeuten wahrscheinlich eine stärkere Regioselektivität widerspiegeln. Vor kurzem wurde festgestellt, daß die bei Verwendung von (DHQ)₂PHAL als Ligand

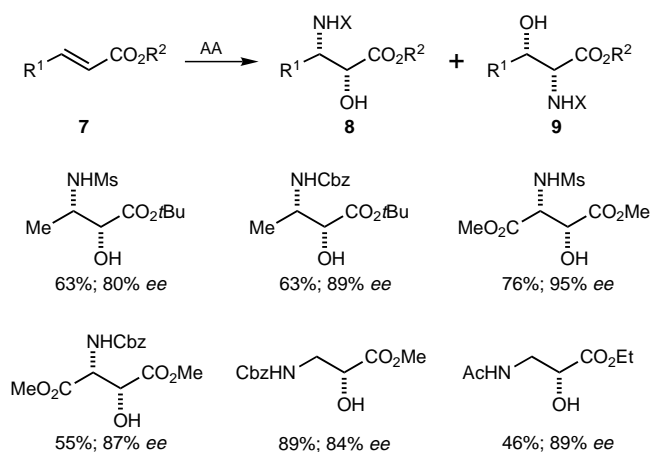


Schema 2. Asymmetrische Aminohydroxylierung von Zimtsäureestern in Gegenwart von (DHQ)₂PHAL.

beobachtete Regioselektivität durch einen Wechsel zu dem verwandten Liganden (DHQ)₂AQN umgekehrt werden kann^[9] (zu den Ligandenstrukturen siehe Schema 1). So lieferte die asymmetrische Cbz-Aminohydroxylierung von Methylcinnamat **4** (R = Me) bei Verwendung von (DHQ)₂PHAL das Regioisomer **5** (R = Me) in 65% Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuß von 94% (Regioselektivität ca. 7:1), während die gleiche Reaktion mit (DHQ)₂AQN das Regioisomer **6** (R = Me) in 58% Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuß von 95% lieferte (Regioselektivität ca. 4:1). Erstaunlicherweise beeinflusst der Ligand zwar die Regioselektivität der Reaktion, jedoch weder die Richtung noch die Stärke der asymmetrischen Induktion.

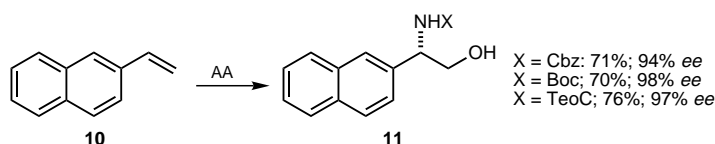
In Schema 3 sind die Ergebnisse der Aminohydroxylierung einiger α,β -ungesättigter Verbindungen dargestellt, die strukturell den Cinnamaten verwandt sind. Diese Resultate legen den Schluß nahe, daß sich für Crotonate und Acrylate die asymmetrische Cbz-Aminohydroxylierung (Variante C) am besten eignet, während für die AA von *trans*-Dimethylfumarat der Chloramin-M-Weg (Variante B) optimal ist. Die im Falle der Crotonate und der Acrylate beobachtete Auswirkung der Ligandenstruktur auf die Regioselektivität ist hier bisher noch nicht beschrieben worden.

Anders als die α,β -ungesättigten Ester fehlten auf der Liste der erfolgreich aminohydroxylierten Verbindungen ursprünglich die Styrole und andere Vinylarene. Diese erlangten ihre Eignung als Substrate für AA-Reaktionen erst mit der Einführung der Carbamat- und Acetamid-Varianten. Vor



Schema 3. Asymmetrische Aminohydroxylierung von Crotonaten, Acrylaten und Dimethylfumarat.

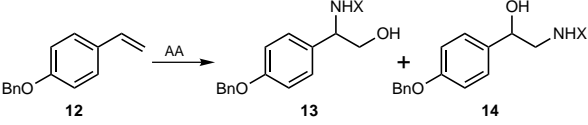
kurzem ist eine sehr detaillierte Veröffentlichung über diese Umwandlungen erschienen,^[5] und ein repräsentatives Beispiel ist in Schema 4 dargestellt. Bei der asymmetrischen Aminohydroxylierung von 2-Vinylnaphthalin **10** lieferten alle Carbamat-Varianten den Aminoalkohol **11** in mindestens



Schema 4. Asymmetrische Aminohydroxylierung (AA) von 2-Vinylnaphthalin.

70% Ausbeute und mit mindestens 94% Enantiomerenüberschuß.^[5, 10] Bei der Umsetzung substituierter Styrole werden elektropositive und elektronegative Substituenten am aromatischen Ring gleichermaßen toleriert. Es muß aber auch erwähnt werden, daß generell eine sorgfältige säulenchromatographische Reinigung erforderlich ist, um das Hauptprodukt vom regioisomeren Aminoalkohol (ca. 15%) und von überschüssigem Carbamat abzutrennen.

Die Regioselektivität der asymmetrischen Aminohydroxylierung von Styrolen hängt von der Art des verwendeten Liganden und des Lösungsmittels sowie von der eingeführten N-Schutzgruppe ab (Tabelle 2).^[5, 8] So sind bei der asymmetrischen Aminohydroxylierung des Styrols **12** die Aminoalkohole **13** die jeweiligen Hauptprodukte, falls (DHQ)₂PHAL oder (DHQD)₂PHAL in Alkohol/Wasser-Gemischen eingesetzt wird, doch nimmt die entstehende Menge des Aminoalkohols **14** zu, wenn man zu Acetonitril/Wasser als Lösungsmittel und (DHQ)₂AQN oder (DHQD)₂AQN als Ligand übergeht. Der bemerkenswerte Ligandeneinfluß ähnelt stark dem bei der asymmetrischen Aminohydroxylierung von Cinnamaten (siehe unten), doch sind die Regioselektivitäten nicht einfach zu erklären. Interessanterweise weisen die Aminoalkohole **13** und **14** ähnliche und hohe Enantiomerenüberschüsse auf, wenn die Acetamid-Variante (F) angewendet wird, während bei der Cbz-Carbamat-Variante (C) **13** mit erheblich höherem Enantiomerenüberschuß erhalten wird als

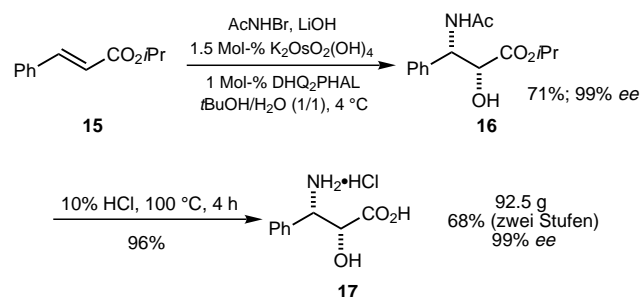
Tabelle 2. Aminohydroxylierung von *p*-Benzyloxystyrol: Einfluß von Ligand und Lösungsmittel auf die Regioselektivität.


X	Bedingungen	13:14
Ac	(DHQD) ₂ PHAL (<i>n</i> PrOH/H ₂ O)	2.5:1 ^[a]
Ac	(DHQD) ₂ PHAL (MeCN/H ₂ O)	1:2.4 ^[a]
Ac	(DHQD) ₂ AQN (MeCN/H ₂ O)	1:9 ^[a]
Cbz	(DHQ) ₂ PHAL (<i>n</i> PrOH/H ₂ O)	7.3:1
Cbz	(DHQ) ₂ PHAL (MeCN/H ₂ O)	3:1
Cbz	(DHQ) ₂ AQN (MeCN/H ₂ O)	1:3

[a] Chromatographische Trennung nicht möglich.

sein Regioisomer **14**. Leider konnten – obgleich mit der Acetamid-Variante eine für **14** günstigere Regioselektivität (und eine höhere Enantioselektivität) erzielt wurde – die beiden Produkte chromatographisch nicht getrennt werden. Ein vor kurzem erschienener Bericht über asymmetrische Aminohydroxylierungen anderer Styrole^[6] enthüllte die überraschende Tatsache, daß bei Verwendung von (DHQ)₂PHAL eine andere Regioselektivität als mit (DHQD)₂PHAL erhalten wurde, obwohl die Enantiomerenüberschüsse der Produkte (bei entgegengesetzter absoluter Konfiguration) im wesentlichen die gleichen waren. Bei diesen Beispielen schlugen sich schwächere Regioselektivitäten in niedrigeren Ausbeuten an isoliertem Produkt nieder. Offensichtlich kann die Art des Liganden ((DHQ)₂PHAL, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂AQN) einen erheblichen und unerwarteten Einfluß auf die Regioselektivität der asymmetrischen Aminohydroxylierung von Styrolen haben (ähnliches dürfte auch für andere Alkene gelten, doch sind solche Resultate bislang nicht veröffentlicht worden).

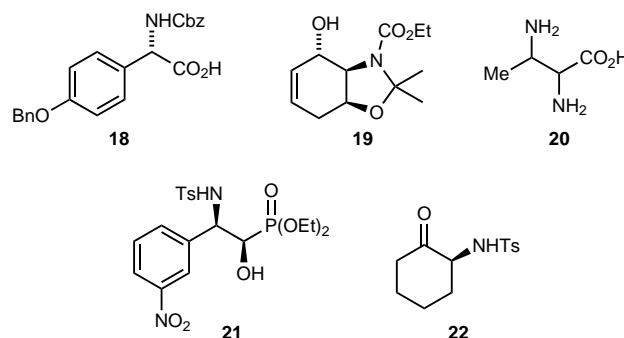
Dank den hier beschriebenen Entwicklungen läßt sich die asymmetrische Aminohydroxylierung nun auch in der Synthese einsetzen. Ein gutes Beispiel ist die effiziente, kurze und in großem Maßstab durchführbare Synthese der für die Taxol-Seitenkette geeigneten Vorstufe **17** nach Sharpless (Schema 5).^[8] Hierbei lieferte die asymmetrische Aminohydroxylierung von 120 g Isopropylcinnamat mit nur 1.5 Mol-% (3.5 g) K₂OsO₂(OH)₄ und *N*-Bromacetamid den acetylgeschützten Aminoalkohol **16** mit einem Enantiomerenüberschuß von 99% in 71% Ausbeute (nach Umkristallisation). Dieses Produkt ließ sich leicht zum Aminoalkohol hydroly-



Schema 5. Zweistufige Synthese einer Vorstufe der Taxol-Seitenkette. Diese Reaktion ist für größere Ansätze geeignet.

sieren, wobei 92.5 g des enantiomerenreinen Hydrochlorids **17** anfielen (Ausbeute über beide Stufen: 68%).

Die präparative Anwendung der asymmetrischen Aminohydroxylierung hat inzwischen zu weiteren wichtigen Resultaten geführt. So kam die Aminohydroxylierung von Styrolen in einem zweistufigen Verfahren zur Synthese *N*-geschützter Aminosäuren wie **18** zum Einsatz,^[5] und eine diastereo- und enantioselektive Aminohydroxylierung eines Dienylsilans wurde zur Herstellung des Allylalkohols **19** in enantiomerenreiner Form genutzt (Schema 6).^[11] Die asymmetrische Aminohydroxylierung von *tert*-Butylcrotonat nach der Carbamat-Variante war der entscheidende Schritt einer erfolgreichen Strategie zur Synthese aller vier Isomere von 2,3-Diaminobuttersäure **20**,^[12] und die asymmetrische Aminohydroxylierung von Vinylphosphonaten^[13] und Silyl-Enol-ethern^[14] mit Chloramin T wurde bei der enantioselektiven Synthese der Sulfonamide **21** bzw. **22** angewendet. Neuere



Schema 6. Produkte einiger im präparativen Maßstab durchgeführter asymmetrischer Aminohydroxylierungen.

Entwicklungen umfassen die direkte Einführung von Heterocyclen durch AA-Reaktionen,^[15, 16] die Anwendung der AA-Methode auf die Herstellung eines Fragments für die Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons^[17] und eine auf einem Kieselgelträger durchgeführte Variante der AA.^[18] Diese Reaktionen, von denen einige in brauchbar großem Maßstab durchgeführt wurden, verdeutlichen das vielversprechende präparative Potential der asymmetrischen Aminohydroxylierung. Einige Schwierigkeiten wie die bisweilen geringe Regioselektivität und das in manchen Fällen schmale Substratspektrum müssen noch beseitigt werden, aber die innerhalb so kurzer Zeit erzielten bisherigen Erfolge geben Anlaß zur Zuversicht. Wir haben bereits sechs Methoden zur Verfügung und sind sicher nicht mehr sehr weit davon entfernt, beliebige Alkene katalytisch in optisch aktive Aminoalkohole überführen zu können.

Stichwörter: Aminoalkohole ·. Aminohydroxylierungen ·. Asymmetrische Katalyse ·. Osmium

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 326–329[1] G. Li, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 449–452; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 451–454.[2] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547.

- [3] J. Rudolph, P. C. Sennhenn, C. P. Vlaar, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2991–2995; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2810–2813.
- [4] G. Li, H. H. Angert, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2995–2999; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2813–2817.
- [5] K. L. Reddy, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1207–1217.
- [6] a) P. O'Brien, S. A. Osborne, D. D. Parker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4099–4102; b) P. O'Brien, S. A. Osborne, D. D. Parker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2519–2526.
- [7] K. L. Reddy, K. R. Dress, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3667–3670.
- [8] M. Bruncko, G. Schlingloff, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1580–1583; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1483–1486.
- [9] B. Tao, G. Schlingloff, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2507–2510.
- [10] G. Li, R. Lenington, S. Willis, S. H. Kim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1753–1754.
- [11] R. Angelaud, Y. Landais, K. Schenk, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1407–1410.
- [12] H. Han, J. Yoon, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2045–2048.
- [13] G. Cravotto, G. B. Giovenzana, R. Pagliarin, G. Palmisano, M. Sisti, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 745–748.
- [14] P. Phukan, A. Sudalai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1001–1005.
- [15] A. S. Pilcher, H. Yagi, D. M. Jerina, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3520–3521.
- [16] a) L. J. Goosen, H. Liu, K. R. Dress, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, im Druck; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, im Druck; b) L. J. Goosen, H. Liu, K. R. Dress, D. M. Jerina, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7669–7672.
- [17] K. C. Nicolau, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872–2878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708–2714.
- [18] C. E. Song, C. R. Oh, S. W. Lee, S.-g. Lee, L. Canali, D. C. Sherrington, *Chem. Commun.* **1998**, 2435–2436.
-