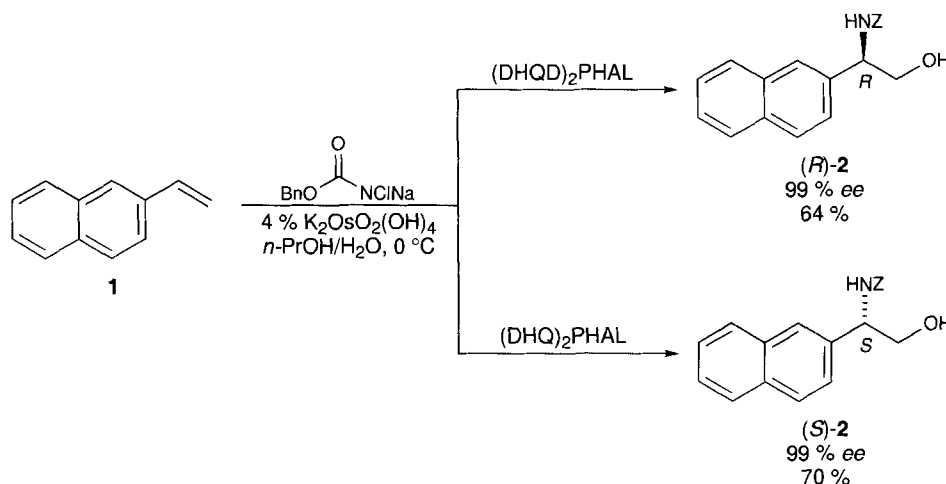


## Erhöhung der Effizienz der katalytischen asymmetrischen Aminohydroxylierung durch *N*-Halogencarbamat-Salze\*\*

Guigen Li, Hubert H. Angert und K. Barry Sharpless\*

Professor Koji Nakanishi gewidmet

Die Verbesserung der kürzlich entdeckten katalytischen asymmetrischen Aminohydroxylierung (AA)<sup>[1]</sup> war einfacher als erwartet. Im vorangehenden Artikel<sup>[2]</sup> wurde beschrieben, wie eine wesentlich höhere Enantio- und Regioselektivität durch den Ersatz von Chloramin-T (TsNCINa) durch Analoga mit kleineren Substituenten als die *p*-Tolyl-Gruppe (z. B. CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NCINa) erreicht wurde. Wir berichten hier, daß die Reaktion noch effektiver wird, wenn die Chloraminsalze von Sulfonamiden durch die von Alkylcarbamaten ersetzt werden. Die Anwendung des neuen Verfahrens auf 2-Vinylnaphthalin **1** mit BnOCONCINa als Oxidationsmittel und Stickstoffquelle (Schema 1) liefert hervorragende Enantio- und Regioselektivität.



Schema 1. AA-Reaktionen von 2-Vinylnaphthalin **1** mit Benzylcarbamat. DHQD-H = Dihydrochinidin, DHQ-H = Dihydrochinin, PHAL = 1,3-Phthalazindiyl, Z = Benzyloxycarbonyl.

täten (>10:1). Zudem weisen fast alle in den Tabellen 1 und 2 aufgeführten Beispiele bessere Selektivitäten auf als die der auf Sulfonamiden basierenden AA-Reaktionen<sup>[1–3]</sup>. Bemerkenswert ist überdies die größere Anwendungsbreite, auf welche die sehr guten Ergebnisse mit Methacrylat und Vinylnaphthalin **1** (Tabelle 1, Nr. 4 und 7) schließen lassen, die in Kürze umfassender beschrieben werden<sup>[4]</sup>.

Olefine vom Styrol-Typ wie **1** werden in den ersten Berichten über auf Sulfonamiden basierenden AA-Reaktionen<sup>[1, 2]</sup> bezeichnenderweise nicht erwähnt, weil sie unter diesen Bedingungen schlechte Substrate sind. Für Styrol wurde ein ca. 2:1-Gemisch der Regioisomere in geringer Ausbeute und mit jeweils 50–70% ee erhalten<sup>[5]</sup>. Dies war nicht unbedingt zu erwarten, denn bei einer abwägenden Betrachtung von Turnover und

[\*] Prof. Dr. K. B. Sharpless, Dr. G. Li, Dr. H. H. Angert  
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute  
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
Telefax: Int. + 619/784-7562  
E-mail: sharples@scripps.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM 28384), der National Science Foundation und der W. M. Keck Foundation gefördert. H. H. A. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für ein Postdoc-Stipendium. Dr. Pui Tong Ho sei für viele hilfreiche Diskussionen gedankt.

- [4] Analog zu den Bezeichnungen „Chloramin-T“ für *N*-Chlor-*p*-toluolsulfonamid-natrium und „Chloramin-B“ für *N*-Chlorbenzolsulfonamid-natrium scheint der Name „Chloramin-M“ für *N*-Chlormethansulfonamid-natrium geeignet.
- [5] a) Chloramin-M läßt sich einfach aus Methansulfonamid in Wasser herstellen, indem man die stöchiometrische Menge an Natriumhydroxid und *tert*-Butylhypochlorit zugibt [5b]. Diese Methode ist einem von Campbell et al. entwickelten Verfahren zur Herstellung der Natrium-Salze von *N*-Chlorcarbamaten [5c–e] nachempfunden und erwies sich auch für die Synthese der Natriumsalze von sowohl *N*-Chloraryl- als auch *N*-Chloralkylsulfonamiden als allgemein geeignet. Ersatz des empfohlenen Lösungsmittels Methanol durch Wasser erwies sich als vorteilhaft. b) *tert*-Butylhypochlorit ist kommerziell erhältlich; für ein einfaches präparatives Verfahren siehe: M. J. Mintz, C. Walling, *Org. Synth. Coll. Vol. V* **1983**, 183–187; c) M. M. Campbell, G. Johnson, *Chem. Rev.* **1978**, 78, 65–79; 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.* **1978**, 43, 2544–2548.
- [6] Von Alkylsulfonamiden abgeleitete Chloramin-Salze scheinen bisher kaum untersucht worden zu sein. Tatsächlich fanden wir nur einen Bericht über diese Verbindungsklasse: F. E. Hardy, *J. Chem. Soc.* **1970**, 2087–2089.
- [7] Nur *trans*-Crotonsäure-*tert*-butylester und *trans*-Zimtsäureisopropylester erschienen nicht in der ersten Veröffentlichung. *trans*-Zimtsäureisopropylester ist in der vorliegenden Veröffentlichung zusätzlich zum *trans*-Zimtsäuremethylester enthalten, da es erheblich schlechtere Ergebnisse mit Chloramin-T erbrachte (in CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O: Regioselektivität: 76:24, ee: 60%).
- [8] Das *n*-Propylalkohol/Wasser-System ergab ebenfalls bessere Selektivitäten mit Chloramin-T, obwohl in einigen Fällen die Reaktion zu langsam wurde, um noch von Nutzen zu sein; A. Hourri, K. B. Sharpless, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [9] Temperaturen unterhalb von 10 °C führten zu längeren Reaktionszeiten und Problemen mit der Löslichkeit des Liganden.
- [10] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1159–1171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1059–1070.
- [11] Überzeugende Hinweise für die Existenz eines zweiten Cyclus sind beim nahverwandten katalytischen asymmetrischen Dihydroxylierungsprozeß erkannt und untersucht worden. Für eine ausführliche Diskussion dieses Problems siehe: a) J. S. M. Wai, I. Markó, J. S. Svendsen, M. G. Finn, E. N. Jacobsen, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1123–1125; b) H. L. Kwong, C. Sorato, Y. Ogino, H. Chen, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2999–3002.
- [12] H.-T. Chang, K. B. Sharpless, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [13] P. C. Sennhenn, J. Rudolph, C. P. Vlaar, M. Bruncko, S. Immel, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [14] Wir glauben, daß auch „indirekte“ Effekte einen Einfluß haben, da der Ligand das IV-II-Gleichgewicht (Schritt h<sup>2</sup>) erheblich zugunsten von II verschiebt; H. T. Chang, K. B. Sharpless, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [15] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547.
- [16] a) E. H. Gold, E. Babad, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2208–2210; diese Methode wurde kürzlich erfolgreich von Seebach et al. für die Entschölung von *N*-Methansulfonamiden angewendet, die von  $\delta$ -Aminoalkoholen abgeleitet sind; b) D. J. Ramón, G. Guillena, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 875–894.
- [17] K. B. Sharpless, A. O. Chong, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 177–179; siehe auch Lit. [5d, e].
- [18] G. Li, H. Angert, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2995–2999; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, Nr. 23/24.

Tabelle 1. Ergebnisse der AA-Reaktion mit BnOCONCNa.

Nr.	Substrat	Produkt [a]	Konfig. [a]	ee [%]		Ausb. [%] [b]	t [h]
				(DHQ) <sub>2</sub> PHAL	(DHQD) <sub>2</sub> PHAL		
1			2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>	94	97	65	0.6
2			2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>	94	86	61	2.0
3 [c]			2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>	84	87	55	24
4 [c]			2 <i>R</i>	84	87	89	0.8
5			1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>	63	56	51	2.0
6 [d]			1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>	91	88	92	3.0
7 [d]			2 <i>S</i>	99	99	70	3.0
8 [d]			2 <i>S</i>	93	90	60	1.5

[a] Hauptprodukt der Reaktion mit (DHQ)<sub>2</sub>PHAL als Ligand. [b] Ausbeute der Reaktion mit (DHQ)<sub>2</sub>PHAL als Ligand. [c] Lösungsmittel: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O. [d] Die Reaktion wurde bei 0 °C durchgeführt.

Enantioselektivität sind Styrole bei weitem die besten Substrate in der katalytischen asymmetrischen Dihydroxylierung (AD)<sup>[6]</sup>. Noch überraschender als die niedrigen Selektivitäten waren die äußerst geringen Reaktionsgeschwindigkeiten. Styrole, die am schnellsten reagierenden AD-Substrate, reagierten in den auf Sulfonamiden basierenden AA-Reaktionen am langsamsten<sup>[1, 2]</sup>. Mit Ligand reagierten sie sogar noch langsamer als ohne, womit sie ein Beispiel für die ligandengebremste Katalyse<sup>[6]</sup> liefern. Im Unterschied hierzu sind in der neuen Carbamat-Version die Reaktionen aller bis jetzt untersuchten Olefine ligandenbeschleunigt. Dies entspricht unserer Erfahrung aus der AD-Reaktion<sup>[7]</sup>.

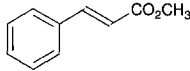
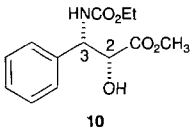
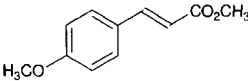
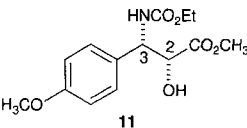
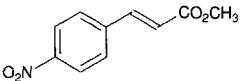
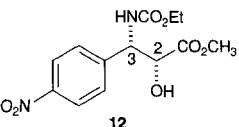
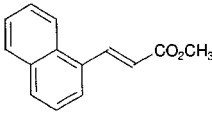
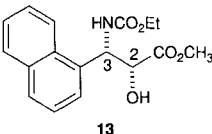
Ein Vergleich zwischen Tabelle 1 und 2 zeigt deutlich, daß die Ethylcarbamate den Benzylcarbamaten in bezug auf Geschwindigkeit, Enantioselektivität, Regioselektivität und Ausbeute überlegen ist. Die geringere Größe des Ethylsubstituenten wirkt

sich vermutlich in zweierlei Hinsicht positiv aus, wie dies im vorangehenden Artikel<sup>[2]</sup> für den Ersatz des *p*-Tolyl- durch einen Methylsubstituenten am Sulfonamid erörtert wurde (d.h. zurückgedrängter zweiter Cyclus und bessere Einpassung in die „Bindungstasche“ des Katalysators)<sup>[8]</sup>. Trotz der größeren Effizienz des Ethylreagens wird man das Benzylreagens in der Regel bevorzugen, da es durch Hydrogenolyse einfach abgespalten werden kann.

Die weiteren Ergebnisse in den Tabellen bedürfen keines Kommentars; statt dessen soll erörtert werden, welche allgemeinen Einsichten dieses neue System für die Katalyseforschung liefert. Solche Überlegungen sind häufig wertvoller als die Untersuchung eines bestimmten Katalyseprozesses.

Der erste auf Carbamaten basierende Bericht über die osmiumkatalysierte Aminohydroxylierung von Olefinen erschien 1978<sup>[9]</sup>, zwei Jahre nach der analogen, auf Sulfonamiden basie-

Tabelle 2. Ergebnisse der AA-Reaktion mit EtOCONCINa.

Nr.	Substrat	Produkt [a]	Konfig. [a]	ee [%]		Ausb. [%] [b]	$t$ [h]
				(DHQ) <sub>2</sub> PHAL	(DHQD) <sub>2</sub> PHAL		
1			2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>	99	99	78	0.75
2 [c]			2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>	98	99	70	0.5
3 [c]			2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>	97	98	75	1.0
4			2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>	97	96	65	2.0

[a] Hauptprodukt der Reaktion mit (DHQ)<sub>2</sub>PHAL als Ligand. [b] Ausbeute der Reaktion mit (DHQ)<sub>2</sub>PHAL als Ligand. [c] Lösungsmittel: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O. [d] Die Reaktion wurde bei 0 °C durchgeführt.

renden Reaktion<sup>[10]</sup>. Diese wurde in den vergangenen zwanzig Jahren vielfach eingesetzt, insbesondere in der Synthese von Aminoalkoholen. Die alte Carbamat-Version<sup>[9, 11]</sup> wurde weit weniger häufig angewendet; sie zeichnet sich allerdings dadurch aus, daß sie die erste Synthese eines *tert*-Butoxycarbonyl(BOC)-geschützten Seitenkettenanalogons von Taxol, jetzt bekannt als Taxotere, ermöglichte<sup>[12]</sup>.

Wer mit der ursprünglichen, nicht-asymmetrischen, auf Carbamaten basierenden Version vertraut ist, wird feststellen, daß weder von uns noch von anderen die Natrium-*N*-chlorcarbamate jemals direkt in dieser Reaktion eingesetzt wurden<sup>[13]</sup>. Sie wurden immer zuerst in situ in die entsprechenden Silber- oder Quecksilbersalze überführt. Warum also entdeckten wir nicht früher, daß die Natriumsalze ihren Silber- und Quecksilber-Analoga überlegen sind<sup>[14]</sup>? Die Antwort lautet, daß bei weitem zu wenig Wasser vorhanden war, so daß in den ersten Versuchen zur Erweiterung der auf TsNCINa basierenden Reaktion zu einer ROCONCINa-Version kein Umsatz festgestellt wurde. Scott Biller (damals Student am Massachusetts Institute of Technology) brachte die Idee auf, das Silbersalz einzusetzen, welches sogar unter wasserarmen Bedingungen äußerst erfolgreich war. Das Natriumsalz wurde in der Folge nicht mehr verwendet. Selbst wenn es benutzt worden wäre, hätte man „keine Reaktion“ festgestellt, es sei denn, man hätte erheblich mehr Wasser als in den zuvor beschriebenen Reaktionen eingesetzt.

Nach den ermutigenden Ergebnissen der katalytischen AA mit Sulfonamiden<sup>[1, 2]</sup> untersuchten wir erneut die auf Carbamaten basierende katalytische Aminohydroxylierung, vor allem wegen der leichteren Abspaltbarkeit von Carbamat-*N*-Schutzgruppen. Die Optimierung der AA-Reaktion unter Verwendung von ArSO<sub>2</sub>NCINa-Salzen führte zur Wahl von Lösungsmittelmischungen mit 50 % Wasser. Unserer Einschätzung nach sollte der hohe Wassergehalt die langsamen Hydrolyseschritte beschleunigen und dadurch den Einfluß des die Geschwindigkeit und die Selektivität herabsetzenden zweiten Cyclus unterdrücken<sup>[8]</sup>. In dieser Situation kam uns das Glück zur Hilfe.

Einer unserer Experimentatoren (G. L.) – nicht wissend, daß die Standard-Carbamatreaktion Acetonitril als Lösungsmittel und nur wenige Äquivalente Wasser sowie das Silber- und nicht das Natriumsalz des Chloramins erfordert – führte den ersten Versuch mit 50proz. wäßrigem *n*-Propylalkohol als Lösungsmittel, EtOCONCINa als Chloraminsalz, (DHQ)<sub>2</sub>PHAL als chiralem Ligand und Zimtsäuremethylester als Substrat durch (DHQ-H = Dihydrochinin, PHAL = 1,3-Phthalazindiy). Das Ergebnis war spektakulär (Tabelle 2, Nr. 1), denn obwohl das System homogen war, zeigten sich fast keine selektivitätsverringenden Effekte, wie sie unter dem Einfluß eines zweiten Cyclus in der Katalyse auftreten<sup>[8]</sup>. Verwiesen sei diesbezüglich darauf, daß bei allen homogenen AD-Reaktionen der zweite Cyclus immer in einem gewissen Maß durchlaufen wird und nur durch Verwendung von Zweiphasensystemen<sup>[6]</sup> vollständig unterdrückt werden kann.

Weitere Untersuchungen gaben Aufschluß darüber, welche Parameter für die außergewöhnliche Katalysatoraktivität und -selektivität dieses neuen AA-Systems entscheidend sind<sup>[16]</sup>. Die beiden wichtigsten, voneinander abhängigen Parameter sind die Wasserkonzentration und die Art des Metallsalzes des *N*-Chlorcarbamats. Für die Alkalimetallsalze der *N*-Chlorcarbamate ist diese Abhängigkeit von größter Bedeutung: Von nahezu keinem Turnover mit wenigen Äquivalenten Wasser wird die Reaktivität mit Zunahme des Wassergehalts immer besser. Der Einfluß der Wasserkonzentration auf die Reaktivität des Silber-*N*-Chlorcarbamats-Katalysatorsystems ist erwartungsgemäß kleiner. Unabhängig von der Wasserkonzentration (d.h. Stilben, Natrium- oder Silber-*N*-chlorbenzylcarbamate, (DHQ)<sub>2</sub>PHAL, K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN und H<sub>2</sub>O)<sup>[16]</sup> gab das Silbercarbamate in allen Fällen geringere Ausbeuten, schlechtere Enantioselektivitäten und mehr Nebenprodukte als das Natriumcarbamate.

Ziel ist es nun, die Anwendungsbreite der jetzt zur Verfügung stehenden, verbesserten katalytischen Aminohydroxylierung zu untersuchen<sup>[4]</sup>. Vielleicht ergibt sich dabei auch eine Einsicht

von größerer Tragweite für die Entdeckung neuer Katalysatoren. Wie im historischen Abriss erwähnt, wurde das nur wenig abweichende, aber erfolgreiche System wohl deshalb lange nicht entdeckt, weil der Effekt der Wasserkonzentration nicht bei jeder Modifikation des Chloraminsalzes untersucht wurde. Die Liste der vielen wichtigen „Katalyse-Lektionen“, die uns in den vergangenen zwanzig Jahren erteilt wurden, hat sich hiermit um eine erweitert. Der entscheidende Punkt dieser Lektionen ist, daß Katalysezyklen von bei weitem zu vielen Reaktionsparametern abhängen, als daß selbst die beste und gründlichste Katalysatorforschung eine hohe Erfolgsrate aufweisen könnte. Ob man nun versucht, bereits bekannte, aber schlechte Katalysen zu verbessern, oder ob man nach den ersten Anzeichen für eine neue katalytische Umsetzung sucht, man stolpert über bisher nicht bekannte Hindernisse, die gewöhnlich auch noch auf zunächst unerklärliche Weise miteinander verknüpft sind. Schnelle, d. h. automatisierte Screening-Techniken sowie damit einhergehende Zufallsentdeckungen bieten anscheinend die beste Möglichkeit, schneller und häufiger durch derartige „Minenfelder“ zu gelangen. Gegenwärtig scheitern die meisten Bemühungen, neue Katalysatoren zu entdecken, an der begrenzten Ausdauer der Forscher.

Sicherlich wird auch dem an der Synthese von nichtnatürlichen Aminosäuren interessierten Chemiker die Bedeutung des Eintrags Nr. 7 in Tabelle 1 nicht verborgen bleiben. Dieses Ergebnis ermöglicht eine einfache Zweistufensynthese von enantiomerenreinen Arylglycinen mit *R*- oder *S*-Konfiguration aus vinylsubstituierten Arenen<sup>[17]</sup>.

## Experimentelles

**Allgemeine Arbeitsvorschrift:** Wenn nicht anders angegeben, wurden alle in den Tabellen 1 und 2 aufgeführten Carbamat-AA-Reaktionen im 1-mmol-Maßstab durchgeführt, wie es hier für die Reaktion des *trans*-Zimtsäuremethylesters **3** mit Benzylcarbammat (Tabelle 1, Nr. 1) beschrieben ist. Analog können auch die Ethyl- und die *tert*-Butylcarbamate statt der Benzylcarbamate verwendet werden.

In einem 20-mL-Schüttelgefäß wurden 0.469 g (3.10 mmol) Benzylcarbammat in 4 mL *n*-Propylalkohol gelöst. Zu dieser Lösung gab man unter Rühren eine frisch hergestellte NaOH-Lösung (0.122 g NaOH (3.05 mmol) in 7.5 mL Wasser), danach 0.331 g (3.05 mmol, ca. 0.35 mL) frisch hergestelltes *tert*-Butylhypochlorit [18]. Anschließend wurde eine Lösung des Liganden (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (40 mg, 0.05 mmol, 5 Mol-%) in 3.5 mL *n*-Propylalkohol hinzugegeben. (Es ist wichtig, daß der Ligand vor der Zugabe vollständig in *n*-Propylalkohol gelöst ist; von den beiden PHAL-Liganden löst sich das DHQ-Analogon am schnellsten). Zu diesem Zeitpunkt sollte die Reaktionsmischung homogen sein. Das Reaktionsgefäß wurde in ein Wasserbad bei Raumtemperatur eingetaucht, und nach einigen Minuten Rühren gab man das Olefin (*trans*-Zimtsäuremethylester, 0.162 g, 1 mmol, 0.067 M) hinzu und danach den Osmium-Katalysator K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (14.7 mg, 0.04 mmol, 4 Mol-%). Die Reaktionsmischung wurde 40 min gerührt (in den Tabellen sind die ungefähren Reaktionszeiten angegeben), wobei die Farbe der Lösung von Hellgrün gegen Ende der Reaktion nach Hellgelb überging. Nachdem die Reaktion beendet war (DC-Kontrolle), wurden 7 mL Essigsäureethylester zugegeben und die Phasen getrennt. Die untere, wäßrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das mit dem überschüssigen Benzylcarbammat verunreinigte Rohprodukt. Die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Hexan/Chloroform/Methanol, 6/4/1, v/v/v) lieferte 0.204 g (65% Ausbeute, 94% ee) (**2R,3S**)-**3** in Form eines farblosen Feststoffes; Schmp. 101–103 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +4.4 (*c* = 0.32 in 95proz. EtOH).

Vereinfachte Versuchsvorschriften für Fälle, in denen das Produkt direkt aus der Reaktionsmischung auskristallisiert:

1) (**S**)-**2** (Tabelle 1, Nr. 7): Hier handelt es sich um einen von nur drei Fällen, in denen die Reaktion bei 0 °C durchgeführt wurde. Ansonsten entspricht die Vorgehensweise (bis zur Stufe der Bildung des Chloramin-Salzes) dem für den Zimtsäuremethylester beschriebenen Verfahren. Sie weicht dann aber folgendermaßen ab: Das Reaktionsgefäß wurde in ein Eisbad von 0 °C eingetaucht, und 2-Vinylnaphthalin **1** (0.154 g, 1 mmol) sowie K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (14.7 mg, 0.04 mmol, 4 Mol-%) wurden hinzugefügt. Die grüne, homogene Mischung wurde 3 h bei 0 °C gerührt, wonach die Suspension nahezu farblos war. Durch Filtration dieser kalten Mischung wurde ein kristalliner Niederschlag erhalten, der laut HPLC und NMR nahezu rein war. Einmaliges Waschen mit ca. 5 °C kaltem *n*PROH/H<sub>2</sub>O (1/1, 3 mL) lieferte reines (**S**)-**2** (0.460 g, 70% Ausbeute, >99% ee). Eine Probe dieses Feststoffes wurde in

Essigsäureethylester gelöst und durch etwas Kieselgel filtriert; Schmp. 133–134 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +50.9 (*c* = 0.32 in 95proz. EtOH). (Ein praktischer Hinweis: Sehr ähnliche Ergebnisse wurden in einem ansonsten identischen Versuch erhalten, in dem das Lösungsmittelvolumen sowie die Menge an Ligand und Osmiumverbindung gleich waren, jedoch 2 mmol Olefin und 4 mmol Chloraminsalz eingesetzt wurden. Hierbei wurde die erste Hälfte der Gesamtmenge des Olefins zu Beginn der Reaktion hinzugegeben. Nach deren Umsatz wurde die restliche Menge an Olefin zugegeben und die Reaktion wie beschrieben zu Ende geführt.)

2) (**1S,2S**)-**8** (Tabelle 1, Nr. 6): Diese Vorschrift für Stilben erinnert an frühere AD- [19] und AA-Vorschriften [1], bei denen man die Tatsache nutzt, daß sowohl Stilben als auch sein Oxidationsprodukt im Reaktionsmedium unlöslich sind. Wie bei der Herstellung von **2** ist zur Aufarbeitung lediglich die Filtration des Reaktionsgemisches erforderlich. Die folgende Vorschrift unterscheidet sich von der für **2** nur in dem sechsfach größeren Ansatz (120-mL-Reaktionsgefäß). (Ein weiterer, kleiner Unterschied besteht darin, daß nicht nur am Ende der Reaktion eine Suspension vorliegt, sondern bereits von einer Suspension ausgegangen wird). Da der Reaktionsverlauf ansonsten aber mit dem für **2** beschriebenen identisch ist (sogar bis hin zu der Reaktionszeit von 3 h bei 0 °C), sollen nur die neuen Details für die weitere Aufarbeitung des Produktes nach dessen Abtrennung von der Reaktionsmischung beschrieben werden. Die Filtration der kalten Suspension lieferte das Rohprodukt in Form eines Feststoffes, der nach einmaligem Waschen mit ca. 5 °C kaltem *n*PROH/H<sub>2</sub>O (1/1, 12 mL) (**1S,2S**)-**8** gab (1.85 g, 92% Ausbeute, 91% ee, laut NMR und HPLC nahezu rein); Schmp. 135–137 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –7.8 (*c* = 0.70 in 95proz. EtOH). Nach einmaliger Umkristallisation aus Methanol betrug der Enantiomerenüberschuß >99% ee; Schmp. 149–151 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –10.0 (*c* = 0.57 in 95proz. EtOH).

**Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse und der Drehwerte:** Die Drehwerte sind, falls nicht anders angegeben, für die mit (DHQ)<sub>2</sub>PHAL erhaltenen Produkte mit den in den Tabellen 1 und 2 aufgelisteten Enantiomerenüberschüssen aufgeführt und wurden in 95proz. EtOH bestimmt.

3: Chiralcel OD-H, *i*PROH/Hexan (15/85), 0.60 mL min<sup>–1</sup>; 16.9 min (**2S,3R**), 19.7 min (**2R,3S**); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +4.4 (*c* = 0.32).

4: Chiralcel AD, *i*PROH/Hexan (3/7), 0.60 mL min<sup>–1</sup>, 10.4 min (**2S,3R**), 8.6 min (**2R,3S**); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +8.75 (*c* = 0.13).

5: Chiralcel AD, *i*PROH/Hexan (1/9), 0.80 mL min<sup>–1</sup>, 40.7 min (**2S,3S**), 27.0 min (**2R,3R**); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –5.4 (*c* = 1.2; Mutterlauge nach zwei Kristallisationen aus Toluol).

6: Chiralcel OB, *i*PROH/Hexan (1/9), 0.70 mL min<sup>–1</sup>, 54.7 min (**2R**), 68.9 min (**2S**); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –17.6 (*c* = 0.80).

7: Chiralcel AD, *i*PROH/Hexan (5/95), 0.60 mL min<sup>–1</sup>, 44.2 min (**1S,2R**), 25.6 min (**1R,2S**); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +19.8 (*c* = 1.5).

8: Chiralcel OD-H, *i*PROH/Hexan (3/7), 0.70 mL min<sup>–1</sup>, 10.7 min (**1S,2S**), 12.6 min (**1R,2R**); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –7.8 (*c* = 0.57).

9: Chiralcel AD, *i*PROH/Hexan (3/7), 0.70 mL min<sup>–1</sup>, 9.7 min (**2S**), 13.8 min (**2R**); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +50.9 (*c* = 0.32).

10: Chiralcel AD, *i*PROH/Hexan (1/9), 0.70 mL min<sup>–1</sup>, 18.8 min (**2S**), 27.0 min (**2R**); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +30.0 (*c* = 0.55).

11: Chiralcel OD-H, *i*PROH/Hexan (15/85), 0.60 mL min<sup>–1</sup>; 11.6 min (**2S,3R**), 12.6 min (**2R,3S**); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +2.78 (*c* = 0.90).

12: Chiralcel AD, *i*PROH/Hexan (1/9), 0.70 mL min<sup>–1</sup>, 30.3 min (**2S,3R**), 19.5 min (**2R,3S**); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +17.9 (*c* = 0.43).

13: Chiralcel AD, *i*PROH/Hexan (1/9), 1.0 mL min<sup>–1</sup>, 40.1 min (**2S,3R**), 23.9 min (**2R,3S**); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +16.5 (*c* = 0.67).

14: Chiralcel AD, *i*PROH/Hexan (1/9), 1.0 mL min<sup>–1</sup>, 26.2 min (**2R,3R**), 18.0 min (**2S,3S**); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –38.2 (*c* = 0.10).

**Zuordnung der absoluten Konfigurationen:** Das Zimtsäuremethylester-Derivat **3** wurde durch Hydrierung (Pd/C) und anschließende Schotten-Baumann-Acylierung in den Methylester der Taxolseitenkette überführt<sup>[31]</sup> (HPLC: Chiralcel AD, *i*PROH/Hexan (1/9), 1 mL min<sup>–1</sup>, 19.1 min (**2R,3S**), 22.1 min (**2S,3R**)) [1]. Das 2',6'-Dime-thylzimtsäuremethylester-Derivat **4** sollte die gleiche Konfiguration wie **3** haben. Die Vorzeichen der Drehwerte für die Benzoyloxycarbonyl-(*Z*)-geschützten Fumaräuredimethylester- und des Acrylsäuremethylester-Derivats **5** bzw. **6** wurden mit Literaturwerten verglichen; (**2R,3R**)-**5**: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –22.6 (*c* = 2.0 in CHCl<sub>3</sub>); (**2S,3S**)-**5**: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +24.2 (*c* = 1.0 in CHCl<sub>3</sub>) [22]; (**2R**)-**6**: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –17.7 (*c* = 1.3 in CH<sub>3</sub>OH); (**2S**)-**6**: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +18.8 (*c* = 1.42 in CH<sub>3</sub>OH) [21]. Das Cyclohexen-Derivat **7** und das *trans*-Stilben-Derivat **8** wurden durch Hydrierung (Pd/C) und anschließende *N*-Tosylierung in die entsprechenden *p*-Toluolsulfonamide überführt und mit authentischen Proben verglichen (HPLC des Toluolsulfonamids von **7**: Chiralcel OG, *i*PROH/Hexan (15/85), 1 mL min<sup>–1</sup>, 14.3 min (**1S,2R**), 17.6 min (**1R,2S**); HPLC des Toluolsulfonamids von **8**: Chiralcel OD-H, *i*PROH/Hexan (15/85), 1 mL min<sup>–1</sup>, 14.3 min (**1S,2R**), 17.6 min (**1R,2S**)). Das Styrol-Derivat **9** wurde in (*S*)-(+)-2-Phenylglycinol überführt, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +29.8 (*c* = 0.5 in 1 N HCl), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +33 (*c* = 0.75 in 1 N HCl) (Aldrich). Die RuCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub>-Oxidation von **9** führte zum bekannten *N*-(Benzoyloxycarbonyl)-*N*-phenylglycin. Das Vinylnaphthalin-Derivat **2** sollte dieselbe Konfiguration wie **9** haben. Das Zimtsäuremethylester-

Derivat **10** wurde mit einer Probe verglichen, die man aus dem bekannten Toluolsulfonamid-Analogen erhielt [1, 3]. Die Verbindungen **11–13** sollten die gleiche Konfiguration wie **10** haben.

Eingegangen am 1. Juli 1996 [Z 9275]

**Stichworte:** Aminoalkohole • Asymmetrische Aminohydroxylierung • Carbamate • Katalyse

- [1] G. Li, H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 449–452; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451–454.
- [2] K. B. Sharpless, J. Rudolph, P. C. Sennhenn, C. P. Vlaar, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2991–2995; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, Nr. 23/24.
- [3] G. Li, K. B. Sharpless, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 649–651.
- [4] K. B. Sharpless et al., unveröffentlichte Ergebnisse.
- [5] H.-T. Chang, K. B. Sharpless, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [6] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [7] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059–1070. Im ursprünglichen NMO-Prozess der AD-Reaktion wie auch in der Zweiphasen-Hexacyanoferrat-Variante erhöht der Ligand bei stärker gehinderten Olefinen die Umsatzgeschwindigkeit nicht merklich, nach unserem Wissen senkt er sie aber auch nicht.
- [8] Siehe Schema 2 in Lit. [2]. Im vorliegenden Fall ist X = COOR. Diese Vermutung wird durch unser Ergebnis (das nicht in den Tabellen aufgeführt ist) mit dem *trans*-Zimtsäuremethylester unterstützt, der mit *tert*-BuOCONClna als Oxidationsmittel das entsprechende BOC-geschützte Produkt mit nur 78% ee ergibt (99 und 94% ee in den Tabellen 1 bzw. 2 für die Umsetzung der gleichen Substrate mit den entsprechenden Benzyl- bzw. Ethyl-Carbamaten (R = Bn bzw. Et)).
- [9] E. Herranz, S. A. Biller, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3596–3598.
- [10] K. B. Sharpless, A. O. Chong, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 177–179.
- [11] a) E. Herranz, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2257–2259; b) *Org. Synth.* **1983**, *61*, 85–93; c) *ibid.* **1983**, *61*, 93–97.
- [12] a) D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, P. Potier, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160–167; b) F. Guéritte-Voegelein, D. Guénard, F. Lavelle, M.-T. Le Goff, L. Mangatal, P. Potier, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 992–998.
- [13] Es handelt sich hier anscheinend um einen Fehler: M. M. Campbell, G. Johnson, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 65–79.
- [14] Ein erneuter Blick auf die Ergebnisse früherer Experimente [9–11] zeigt, daß nur verschwindend geringe Mengen an Wasser eingesetzt wurden (2–4.5 Äquiv. bezüglich des Olefins (1% der gesamten Lösungsmittelmengen)), wahrscheinlich aufgrund von Bedenken, daß die  $\text{O}_3\text{Os}=\text{NCOOR}$ -Spezies schneller zu  $\text{OsO}_4$  hydrolysiert wird, als sie mit dem Olefin reagiert. Jedenfalls ist es ernüchternd zu erkennen, wie nahe man oft den „richtigen“ Bedingungen bei vielen unterschiedlichen Experimenten über die Jahre hinweg kommt und dennoch den Bereich verfehlt, innerhalb dessen der katalytische Umsatz brauchbar oder doch zumindest erkennbar ist. – Metallkatalysierte Redoxreaktionen sind von Natur aus Mehrstufenreaktionen, und die eigentliche Herausforderung bei ihrer Entwicklung besteht darin, Reaktionsbedingungen zu finden, unter denen jeder Schritt mit einer akzeptablen Geschwindigkeit ablaufen kann. Die Suche danach wird vor allem von der Erkenntnis geleitet, daß Kompromisse unvermeidbar sind. Ein vorgegebener Satz von Reaktionsparametern kann nie für alle Teilreaktionen des Cyclus optimal sein. Der langsamste Schritt ist der umsatzbegrenzende, der somit auch die Höhe des Durchsatzes (der Umsatzgeschwindigkeit) des gesamten Systems begrenzt [15]. In bezug auf die Brauchbarkeit ist die Umsatzgeschwindigkeit (Aktivität) des Katalysators „nicht alles, sondern das Einzige“ (in Abwandlung eines Vince Lombardi zugeschriebenen Zitats zur Bedeutung des Siegens). – Die Komplexität und gegenseitige Abhängigkeit der Katalysezyklen bringt es mit sich, daß „vermeintlich“ kleine Veränderungen der Reaktionsbedingungen manchmal große Effekte auf die katalytische Aktivität haben. Dies trifft sicherlich für die osmiumkatalysierten Oxidationen von Olefinen zu, wo die maximale Umsatzgeschwindigkeit ( $t_{\text{max}}$ ) nahezu immer mit der Geschwindigkeit der hydrolytischen Freisetzung des chelatisierten Diol- oder Aminoalkoholprodukts aus der Koordinationssphäre des Osmiums identisch ist. Dies ist wahrscheinlich der einfachste Schritt in der gesamten Reaktionsfolge, aber in der Katalyse ist per definitionem jeder Schritt des Cyclus von gleicher Wichtigkeit.
- [15] B. Bosnich, persönliche Mitteilung.
- [16] G. Schlingloff, H. H. Angert, G. Li, K. B. Sharpless, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [17] Die Oxidation des Z-geschützten, aus Styrol erhaltenen Aminoalkohols (siehe *Experimentelles*) lieferte das Z-geschützte Arylglycin in ca. 80% Ausbeute bei gleichbleibender Enantiomerenreinheit. Über die Anwendungsbreite dieser zweistufigen Aminosäure-Synthese wird in Kürze berichtet: K. L. Reddy, G. Li, K. B. Sharpless, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [18] Wir empfehlen hierfür *tert*-Butylhypochlorit, das nach M. J. Mintz, C. Walling, *Org. Synth. Coll. Vol. V* **1983**, 183–187, frisch hergestellt werden kann. Das so

erhaltene Produkt ist bei Lagerung unter Feuchtigkeitsausschluß bei ca. 4 °C bis zu einem Monat stabil. Käuflich erhältliches *tert*-Butylhypochlorit gab in manchen Fällen niedrigere Enantioselektivitäten und Ausbeuten, wahrscheinlich wegen unterschiedlich langer und/oder nicht wasserfreier Lagerung bei oder über Raumtemperatur.

- [19] Z.-M. Wang, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8302–8303.
- [20] a) M. T. Nuñez, V. S. Martin, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1928–1932; b) P. H. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *ibid.* **1981**, *46*, 3936–3938.
- [21] S. Hanessian, B. Vanasse, *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 1401–1406.
- [22] U. Schmidt, R. Meyer, V. Leitenberger, F. Stäbler, A. Lieberknecht, *Synthesis* **1991**, 409–413.

## $\text{Te}_6$ , $[\text{Te}_8\text{Cl}_{18}]^{2-}$ und $[\text{TeCl}_3]^-$ : Neue Tellur- und Chlorotellurato-Liganden in den $\text{Re}_6$ -Clusterverbindungen $\text{Re}_6\text{Te}_{16}\text{Cl}_{18}$ und $\text{Re}_6\text{Te}_{16}\text{Cl}_6^{**}$

Yuri V. Mironov, Michael A. Pell und James A. Ibers\*

Professor Richard H. Holm gewidmet

Oktäedrische  $\text{Re}_6$ -Cluster sind wichtige Baueinheiten für rheniumhaltige Feststoffe<sup>[1–5]</sup>. Während Halogenide und Chalkogenide wichtige Clusterkomponenten sind, ist die Chemie der Halogenidotelluratocluster der frühen Übergangsmetalle besonders bei Rhenium nicht entwickelt, wenn man dies mit dem vergleicht, was von den Schwefel- und Selenanaloga bekannt ist. Das sich entwickelnde Gebiet der Halogenidotelluratocluster weist wesentliche Unterschiede zu dem der Sulfido- und Selenidoderivate auf. So gibt es Halogenotelluratoliganden, die ohne Analoga im Schwefel- und Selensystem sind. In diesen Liganden weist Tellur meistens die Oxidationsstufe II auf<sup>[6, 7]</sup>. Neutrale  $\text{TeCl}_2$ - und  $\text{TeBr}_2$ -Liganden sind in den  $\text{Re}_6$ -Clusterverbindungen  $\text{Re}_6(\mu_3\text{-Te})_6(\mu_3\text{-Cl})_2(\text{TeCl}_2)_2\text{Cl}_4$  und  $[\text{Re}_6(\mu_3\text{-Te})_8(\text{TeBr}_2)_6]\text{Br}_2$  enthalten<sup>[8]</sup>. Es sind auch  $\text{Te}^{4+}$ -Zentren aufweisende Halogenidotellurilganden wie  $[\text{TeCl}_2]^{2+}$  in  $[\text{Fe}_2(\text{CO})_6(\text{Te}_4)(\text{TeCl}_2)]$  bekannt<sup>[9]</sup>. Wir beschreiben hier die Synthesen und Strukturen der neuen Feststoffe  $\text{Re}_6\text{Te}_{16}\text{Cl}_{18}$  und  $\text{Re}_6\text{Te}_{16}\text{Cl}_6$ , die oktaedrische  $[\text{Re}_6\text{Te}_8]^{2+}$ -Cluster enthalten, die über neue Tellur- und Chlorotelluratoliganden zu mehrdimensionalen Strukturen verknüpft sind.

$\text{Re}_6\text{Te}_{16}\text{Cl}_{18}$  kann als  $[(\text{Re}_6\text{Te}_8)(\text{Te}_8\text{Cl}_{18})]$  angesehen werden, da die Verbindung  $[\text{Re}_6\text{Te}_8]^{2+}$ -Cluster und  $[\text{Te}_8\text{Cl}_{18}]^{2-}$ -Liganden enthält. Der  $[\text{Re}_6\text{Te}_8]^{2+}$ -Cluster besteht aus einem  $\text{Re}_6$ -Oktäeder dreiwertiger Rheniumzentren, das sich in einem Würfel aus acht  $\mu_3\text{-Te}^{2-}$ -Liganden befindet. Die Re-Re-Bindungslängen liegen zwischen 2.674(2) und 2.691(2) Å, während die Re- $\mu_3\text{-Te}$ -Bindungen Längen zwischen 2.669(2) und 2.699(2) Å aufweisen.  $[\text{Re}_6\text{Te}_8]^{2+}$ -Cluster kennt man von den Verbindungen  $\text{Re}_6\text{Te}_{15}$  ( $[(\text{Re}_6\text{Te}_8)(\text{Te}_7)]$ )<sup>[10, 11]</sup> und  $[\text{Re}_6\text{Te}_8(\text{TeBr}_2)_6]\text{Br}_2$ <sup>[8]</sup> sowie vom  $[\text{Re}_6\text{Te}_8(\text{CN})_6]^{4-}$ -Anion<sup>[12]</sup>. Zusätzlich zu vier  $\mu_3\text{-Te}^{2-}$ -Liganden wird jedes Rheniumzentrum des  $\text{Re}_6\text{Te}_8$ -Kerns vom bisher unbekannten  $[\text{Te}_8\text{Cl}_{18}]^{2-}$ -Liganden über eine Re-Te-Bindung mit 2.638(2) Å Länge koordiniert. Jeder  $[\text{Te}_8\text{Cl}_{18}]^{2-}$ -Ligand bindet sechs  $[\text{Re}_6\text{Te}_8]^{2+}$ -Cluster (Abb. 1); das Verhältnis zwischen  $[\text{Re}_6\text{Te}_8]^{2+}$ -Clustern und  $[\text{Te}_8\text{Cl}_{18}]^{2-}$ -Liganden ist 1:1. Cluster und Liganden liegen in einer nahezu

[\*] Prof. J. A. Ibers, Y. V. Mironov, M. A. Pell  
Department of Chemistry, Northwestern University  
Evanston, IL 60208-3113 (USA)  
Telefax: Int. + 847/491-2976  
E-mail: iberns@chem.nwu.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch die National Science Foundation unterstützt (Grant DMR91-14934).