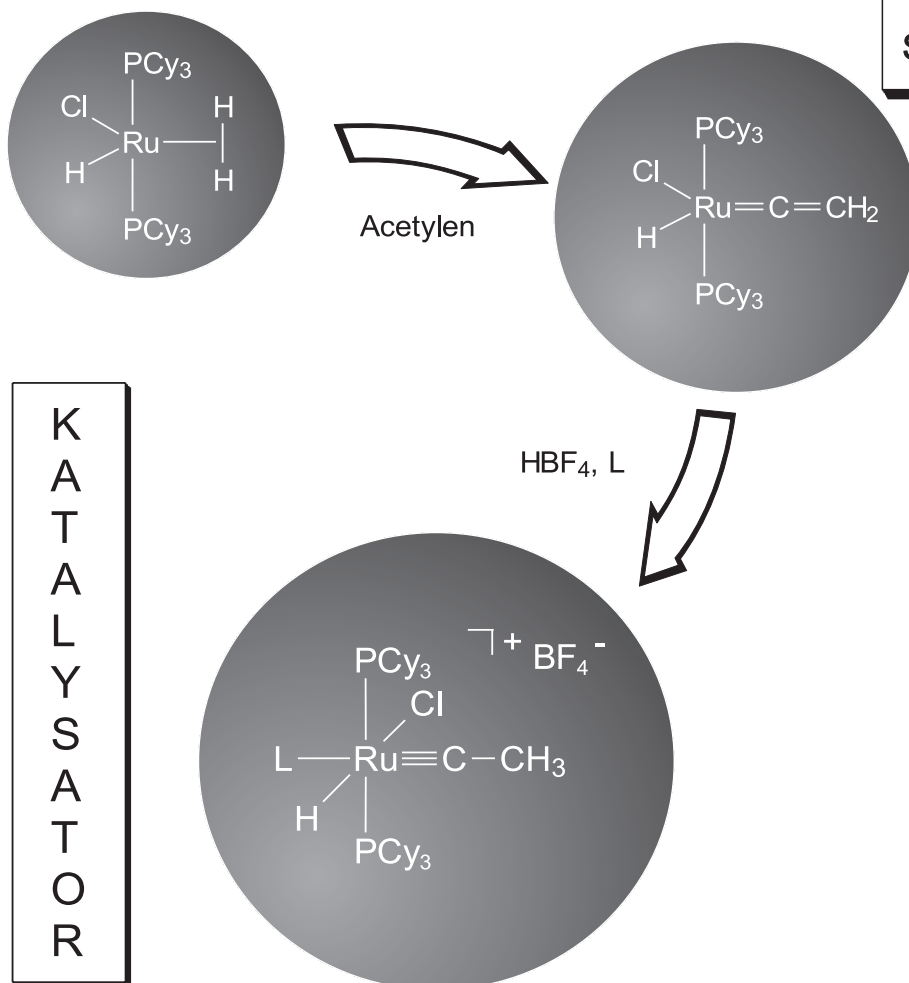
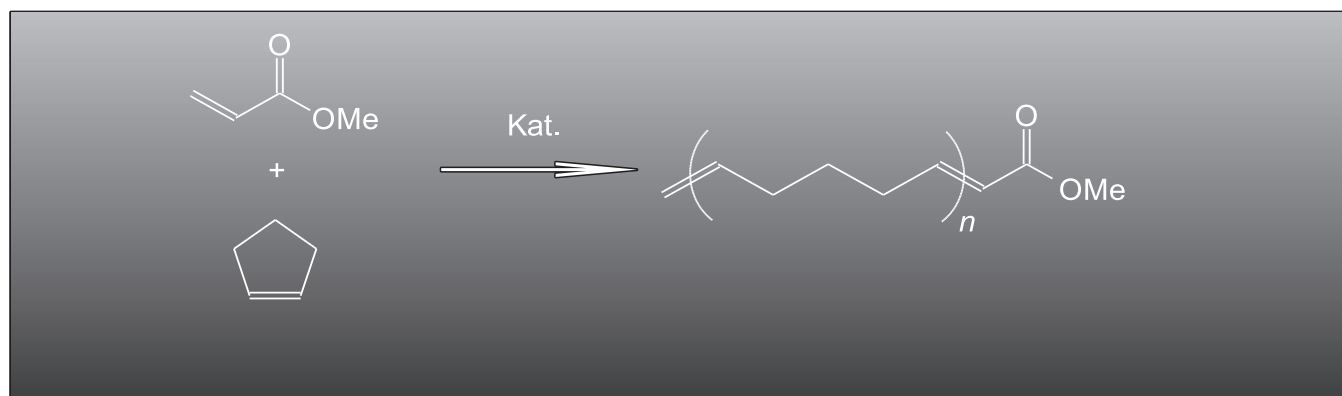


Mehr zu diesem  
Thema auf den  
Seiten 3603-3606



Kationische Carbinhydridoruthenium-Komplexe katalysieren im Unterschied zu den neutralen Carbenrutheniumverbindungen die Kreuzmetathese von Cyclopenten mit Acrylsäureester.

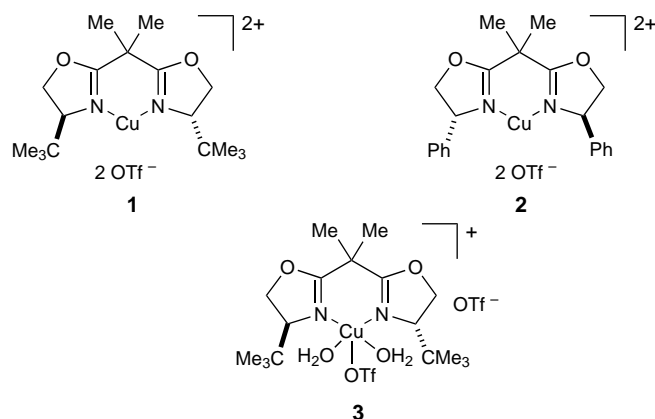
R E A K T I O N



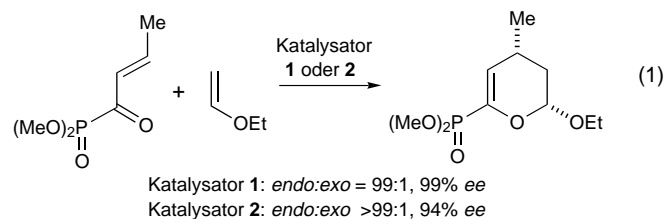
# Chirale $C_2$ -symmetrische $Cu^{II}$ -Komplexe als Katalysatoren für enantioselective Hetero-Diels-Alder-Reaktionen\*\*

David A. Evans,\* Edward J. Olhava, Jeffrey S. Johnson und Jacob M. Janey

Unsere Arbeitsgruppe hat gezeigt, daß die  $C_2$ -symmetrischen  $Cu^{II}$ -Bis(oxazolin)-Komplexe **1–3**<sup>[1]</sup> (Tf = Trifluormethansulfonyl) effiziente chirale Lewis-Säure-Katalysatoren für Diels-Alder-,<sup>[2]</sup> Pyruvat-Aldol-<sup>[3]</sup> und Glyoxylat-En-Reaktionen<sup>[4]</sup> sind. Alle diese Prozesse weisen ein Verhalten auf,



das mit dem von uns vorgeschlagenen Chelat-Modell für die asymmetrische Induktion übereinstimmt. Kürzlich berichteten wir über eine Ausweitung dieser Methode.<sup>[5]</sup> So gehen  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Acylphosphonate mit Enolethern in Gegenwart der chiralen  $Cu^{II}$ -Komplexe **1** und **2** eine enantioselective Hetero-Diels-Alder-Reaktion ein [Gl. (1)].<sup>[6]</sup> Wir be-



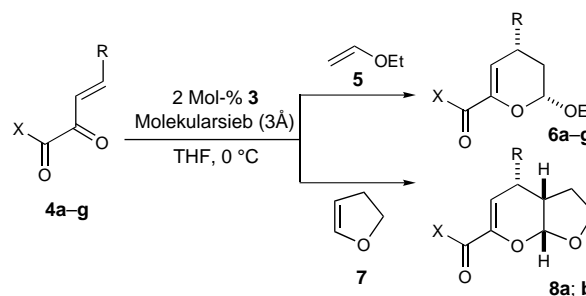
schreiben hier die analogen Cycloadditionen von  $\beta,\gamma$ -ungesättigten  $\alpha$ -Ketoestern [Gl. (2)]. Diese Reaktionen haben unzweifelhaften Nutzen für den Aufbau von Enantiomerenangereicherten Dihydropyranen.<sup>[7, 8]</sup> Eine ähnliche Untersu-



chung wurde kürzlich von Jørgensen et al. beschrieben.<sup>[9]</sup> Mit diesem Beitrag weiten wir nun die Einsatzmöglichkeiten dieses Prozesses aus und führen erhebliche Arbeitserleichterungen ein. Diese beinhalten den Einsatz geringerer Katalysatormengen, besser handhabbare Reaktionstemperaturen, die eine kürzere Reaktionszeit ermöglichen, und einen Wiedergewinnungs-Prozeß für den Katalysator. Das Ergebnis einer Röntgenstrukturanalyse unterstützt das vorgeschlagene Modell für eine asymmetrische Induktion.

Die ungesättigten Ketoester **4a–f** und das Ketoamid **4g**<sup>[10]</sup> gehen mit Enolethern in Gegenwart der Komplexe **1** und **3** (Tabelle 1) eine hochenantioselective Cycloaddition ein. Die Reaktion von Ethylvinylether mit dem ungesättigten Ketoester **4a** liefert in Anwesenheit des Komplexes  $[Cu\{(S,S)\text{-}t\text{Bu-}$

Tabelle 1. Von **3** katalysierte Cycloaddition der Heterodiene **4a–g** mit Enolethern.



Dien	X	R	Enol-ether <sup>[a]</sup>	Produkt <sup>[b, c]</sup>	Ausb. [%] <sup>[d]</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>[b]</sup>
<b>4a</b>	OEt	Ph	<b>5</b>	<b>6a</b> (>20:1)	93	97
<b>4b</b>	OEt	<i>i</i> Pr	<b>5</b>	<b>6b</b> (22:1)	95	96
<b>4c</b>	OEt	Me	<b>5</b>	<b>6c</b> (24:1)	87	97
<b>4d</b>	OEt	OMe	<b>5</b>	<b>6d</b> (59:1)	90	98
<b>4e</b>	OEt	OEt	<b>5</b>	<b>6e</b> (55:1)	98	98
<b>4f</b>	OEt	SBn	<b>5</b>	<b>6f</b> (>20:1)	97	99
<b>4a</b>	OEt	Ph	<b>7</b>	<b>8a</b> (16:1)	96	97
<b>4b</b>	OEt	<i>i</i> Pr	<b>7</b>	<b>8b</b> (16:1)	94	95
<b>4g</b>	N(OMe)Me	Me	<b>5</b>	<b>6g</b> (64:1)	99	99

[a] Die Reaktionen wurden mit 3 Äquiv. Enol ether (bezogen auf das Dien) durchgeführt. [b] Durch Chiral-GC oder HPLC an chiraler Phase bestimmt. [c] Das *endo:exo*-Verhältnis ist in Klammern angegeben. [d] Ausbeute an isoliertem Produkt. – Bn = Benzyl.

[\*] Prof. D. A. Evans, E. J. Olhava, J. S. Johnson, J. M. Janey  
Department of Chemistry & Chemical Biology  
Harvard University  
Cambridge, MA 02138 (USA)  
Fax: (+1) 617-495-1460  
E-mail: evans@chemistry.harvard.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (NSF) sowie durch Doktoranden-Stipendien von der NSF (E.J.O.) und von Pharmacia & Upjohn (J.S.J.) gefördert. Wir bedanken uns für die Bereitstellung von NMR-Spektrometern durch die NSF (CHE 88-14019) und die National Institutes of Health (BRS Shared Instrumentation Grant Program 1-S10-RR04870).

box)] $[OTf]_2$  **1** (2 Mol-%, THF, 0 °C; box = Bis(oxazolin)) das Cycloaddukt **6a** in 93 % Ausbeute, in einer *endo:exo*-Selektivität von >20:1 und mit 97% *ee*. Die gleiche Reaktion liefert mit dem Komplex  $[Cu(OTf)(OH_2)_2\{(S,S)\text{-}t\text{Bu-box}\}][OTf]$  **3** und Molekularsieb (3 Å) identische Ergebnisse.<sup>[11]</sup> Der Komplex **3** ist eine reizvolle Alternative zum hygroskopischen Anhydrokomplex **1**. **3** ist ein blaues Pulver, das leicht hergestellt werden kann und das ohne spezielle Vorkehrungen sehr lange Zeit gelagert werden kann. Während für diese Cycloaddition bei tiefen Temperaturen Enan-

tioselektivitäten von >99 % *ee* gefunden wurden, fanden wir heraus, daß diese Reaktion sogar bei 0 °C mit einem nur geringfügigen Verlust an Stereoselektivität (95–99 % *ee*) durchgeführt werden kann. In Übereinstimmung mit vorherigen Untersuchungen<sup>[2c, 3b, 5]</sup> kann der Komplex **3** als effizienter Katalysator über einen weiten Temperaturbereich und in verschiedenen Lösungsmitteln eingesetzt werden. Das Addukt **6a** wurde aus dem ungesättigten Ester **4a** und Ethylvinylether in Gegenwart von **3** über einen Temperaturbereich von –40 °C bis 25 °C stereoselektiv erhalten.<sup>[12]</sup> Ein Enantioselektivitäts-Lösungsmittel-Profil der Reaktion mit dem Substrat **4c** und dem Komplex **3** (0 °C) zeigt, daß in vielen Lösungsmitteln hervorragende Ergebnisse erhalten werden (THF, *endo:exo* = 24:1, 97 % *ee*; Et<sub>2</sub>O, *endo:exo* = 24:1, 97 % *ee*; Toluol, *endo:exo* = 28:1, 98 % *ee*; Dioxan, *endo:exo* = 24:1, 93 % *ee*; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *endo:exo* = 19:1, 89 % *ee*).

Die Reaktion toleriert eine große Zahl verschiedener Substituenten R am Terminus des ungesättigten Esters. Mit Alkyl- (**4b**, **c**), Aryl- (**4a**), Alkoxy- (**4d**, **e**) und Thiobenzyl-Substituenten (**4f**) werden Cycloaddukte in hervorragenden Ausbeuten und Selektivitäten erhalten (Tabelle 1). Unter identischen Bedingungen wurde zusätzlich noch das Weinreb-Amid **4g** in einer hochstereoselektiven Reaktion (*endo:exo* = 64:1, 99 % *ee*) zu **6g** umgesetzt. Dieses Addukt ist aufgrund der leichten Umfunktionalisierung der Amidgruppe vielseitig verwendbar.<sup>[13]</sup> Um den präparativen Nutzen der Reaktion zu zeigen, wurden aus 5.0 g des Heterodiens **4a** mit 2 Mol-% des Katalysators **3** 6.7 g (98 %) des Cycloaddukts **6a** hergestellt (*endo:exo* > 99:1, 99 % *ee*).<sup>[14]</sup> Auch cyclische Enoether sind geeignete Reaktionspartner. 2,3-Dihydrofuran ergibt mit den ungesättigten Estern **4a** und **b** in Gegenwart von **3** und Molekularsieb (3 Å) die ungesättigten bicyclischen Ester **8a** und **b** in guten Diastereo- und Enantioselektivitäten (Tabelle 1).

Die Cycloaddition zur Herstellung von **6c** wurde mit nur 0.5 Mol-% des Katalysators **3** durchgeführt. Es wurde nur eine leichte Abnahme der Stereoselektivität festgestellt (*endo:exo* = 19:1, 96 % *ee*). Vorläufige Untersuchungen deuten darauf hin, daß **3** in mehrfachen Reaktionscyclen wiederverwendet werden kann (Tabelle 2).<sup>[15]</sup> Wenn die katalysierte Cycloaddition in Hexan in Gegenwart eines Adsorbens (Florisil) durchgeführt wird – Bedingungen unter denen **3**

offenbar unlöslich ist –, so kann am Ende der Reaktion die das Produkt enthaltende Lösung abdekantiert und der Katalysator wiederverwendet werden. Eine Serie von fünf Experimenten zur Rückgewinnung des Katalysators (Tabelle 2) zeigt, daß das Katalysator/Adsorbens-Gemisch ohne bedeutende Verringerung von Ausbeute oder Selektivität wiederverwendet werden kann.<sup>[16]</sup>

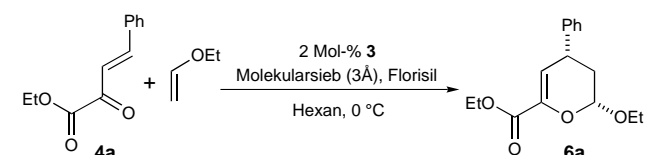
Die absoluten Konfigurationen der Verbindungen **6a** und **b** wurde eindeutig durch chemische Korrelation mit den Lactonen **9a** und **b** bewiesen, deren absolute Konfigurationen bekannt sind [Gl. (3)].<sup>[17]</sup> Den anderen Cycloaddukten wurde die angegebene Konfiguration per Analogie zugeordnet.



Die absoluten Konfigurationen der Cycloaddukte sind in Einklang mit unserem kürzlich vorgeschlagenen Modell für eine asymmetrische Induktion, in welchem der Cu<sup>II</sup>-Komplex und die vicinalen Carbonylfunktionen einen wohldefinierten reaktiven Komplex **11** bilden. Stereoreguläres Verhalten wird mit solchen Substraten beobachtet, die eine Chelatbildung mit **1** eingehen können, wie *N*-Acylimiden,<sup>[2a]</sup> Pyruvat,<sup>[13b]</sup> und Glyoxylatester,<sup>[4]</sup> Acylphosphonaten<sup>[5]</sup> und den hier vorgestellten  $\beta,\gamma$ -ungesättigten  $\alpha$ -Ketoestern. In Verbindung mit der Aufstellung eines passenden Substrat-Katalysator-Modells wurde eine Röntgenstrukturanalyse des Diaquakomplexes **3** durchgeführt (Abb. 1). Die kristallographischen Daten von **3** belegen eine verzerrte quadratisch-pyramidale Geometrie, in welcher einer der Triflatliganden in der apicalen Position (Cu–OTf 2.624 Å) schwach an das Metallzentrum gebunden ist, während der andere völlig dissoziiert ist (Cu–OTf 3.667 Å). Die beiden Wassermoleküle besetzen die äquatorialen Positionen und sind um ca. 26° aus der Ligandenebene herausgedreht. Der Austausch der Wassermoleküle gegen das chelatisierende Substrat führt zu den reaktiven Komplexen **10** und **11**. Semiempirische Rechnungen (PM3-Niveau) wurden durchgeführt, um diese Katalysator-Substrat-Komplexe zu modellieren. Zur Vereinfachung wurden dabei die Triflat-Gegenionen nicht berücksichtigt. Die auf PM3-Niveau berechneten kationischen Komplexe [Cu(*t*Bu-box)(Acylphosphonat)]<sup>2+</sup> **10** und [Cu(*t*Bu-box)( $\beta,\gamma$ -ungesättigter  $\alpha$ -Ketoester)]<sup>2+</sup> **11** sind in Abbildung 1 dargestellt. In beiden Fällen wird die  $\alpha$ -*Si*-Seite des Heterodiens durch den sperrigen *tert*-Butyl-Substituenten des Liganden blockiert, die  $\alpha$ -*Re*-Seite bleibt zugänglich für das Dienophil.

Die durch C<sub>2</sub>-symmetrische Cu<sup>II</sup>-Bis(oxazolin)-Komplexe katalysierten stereoselektiven Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von  $\beta,\gamma$ -ungesättigten  $\alpha$ -Ketoestern und Amidinen mit Enolechtern eröffnen einen allgemein anwendbaren und praktikablen Zugang zu Enantiomeren-angereicherten Dihydropyranen. Über eine Anwendung zur Synthese komplexer Zielstrukturen werden wir später berichten.

Tabelle 2. Enantioselektive Cycloaddition unter Wiederverwendung des Katalysators.



Cyclus <sup>[a]</sup>	<i>endo:exo</i>	Ausb. [%]	<i>ee</i> [%]
1	> 99:1	89	96
2	> 99:1	98	96
3	> 99:1	91	96
4	> 99:1	98	93
5	> 99:1	92	95

[a] Näheres siehe Text.

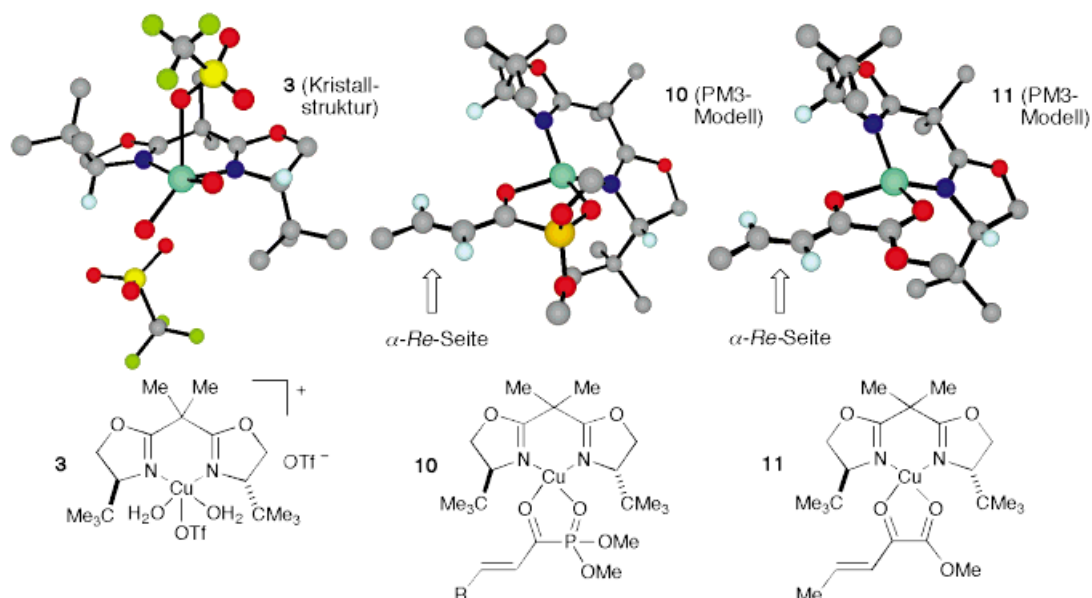


Abb. 1. Struktur des Bis(oxazolin)-Komplexes **3** im Kristall sowie auf PM3-Niveau berechnete Modelle der Katalysator-Substrat-Komplexe **10** und **11**.

### Experimentelles

**3:** In einen ausgeheizten Rundkolben mit Magnetrührstab wurde in einer Glovebox unter Inertgas 2,2-Bis[2-[(4*S*)-*tert*-butyl-1,3-oxazolinyl]]propan<sup>[1]</sup> (163 mg, 0.554 mmol) und Kupfer(II)-trifluormethansulfonat (200 mg, 0.554 mmol) gegeben. Der Rundkolben wurde mit einem Septum verschlossen, aus der Glovebox genommen und mit 20 mL THF befüllt. Die Reaktion wurde 1 h in einer Argonatmosphäre gerührt, und zu der klaren grünen Lösung wurde destilliertes Wasser (20 mg, 1.11 mmol) gegeben. Das Lösungsmittel der nun blauen Lösung wurde im Vakuum entfernt, und man erhielt einen blauen Feststoff. Hexan (5 mL) wurde hinzugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt **3** als hellblaues Pulver (372 mg, 0.538 mmol, >97%). C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>CuF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub>: C 32.97, H 4.95, N 4.05; gef.: C 33.22, H 5.03, N 3.95.

**6c:** In einen ausgeheizten Rundkolben mit Magnetrührstab wurden 4.8 mg (0.007 mmol) **3** (0.02 Äquiv.) und 25 mg pulverisiertes Molekularsieb (3 Å) gegeben. Nach Zugabe von 1.75 mL THF (mit einer Spritze) wurde die Reaktionsmischung 1 h gerührt. Man erhielt eine hellgrüne, heterogene Lösung, die auf 0 °C abgekühlt wurde. Zu dieser Mischung wurden nacheinander 48 µL (50 mg, 0.35 mmol) des Esters **4c** und 101 µL (75.7 mg, 1.05 mmol) frisch destillierter Ethylvinylether gegeben. Nach 15 min wurde die Reaktionsmischung auf eine Kieselgelsäule aufgetragen und mit 15% EtOAc in Hexan eluiert. Man erhielt 65 mg (0.30 mmol, 87%) **6c** als farbloses Öl. Durch GC-Analyse (DB-1701, 10 min bei 110 °C, dann Steigerung um 10 °C pro min, 0.48 bar; *t<sub>r</sub>* = 17.0 min (Nebenprodukt), *t<sub>r</sub>* = 17.4 min (Hauptprodukt)) und HPLC-Analyse (Chiralpak OD-H, 4% EtOAc in Hexan, Fluß 1 mL min<sup>-1</sup>, 254 nm; *t<sub>r</sub>* = 7.9 min (Hauptprodukt), *t<sub>r</sub>* = 10.6 min (Nebenprodukt)) wurde die Isomerenzusammensetzung bestimmt: d.r. 96:4, 97% *ee*. Physikalische und spektroskopische Daten für **6c**: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -77.3° (*c* = 0.44, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2978, 2932, 2874, 1734, 1648, 1458, 1377, 1297, 1256, 1208, 1175, 1124, 1102, 1090, 1053, 1026, 982 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.98 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H; HC = CCO<sub>2</sub>Et); 5.67 (dd, *J* = 6.9, 2.4 Hz, 1H; CHO<sub>2</sub>); 4.27 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H; CO<sub>2</sub>CHHCH<sub>3</sub>); 4.23 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H; CO<sub>2</sub>CHHCH<sub>3</sub>); 3.97 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1H; CH<sub>3</sub>CHHOCCCHO); 3.60 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1H; CH<sub>3</sub>CHHOCCCHO); 2.50 (m, 1H; =CHCHCH<sub>3</sub>); 2.03 (dddd, *J* = 13.5, 6.9, 2.4, 0.7 Hz, 1H; CHMeCHHCHO<sub>2</sub>); 1.59 (m, 1H; CHMeCHHCHO<sub>2</sub>); 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H; CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H; CHOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H; =CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 163.0, 140.8, 117.0, 99.4, 64.5, 61.0, 34.8, 26.1, 20.6, 15.1, 14.2; DC (10% Hexan in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) *R<sub>f</sub>* = 0.27; HR-MS (CI, NH<sub>3</sub>): *m/z*: ber. für C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>: 232.1549 [*M*+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; gef.: 232.1555; C,H-Analyse: ber. für C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: C 61.66, H 8.47; gef.: C 61.39; H 8.56.

Kristallstrukturanalyse von **3** (C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>CuF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub>): Kristallabmessungen 0.15 × 0.15 × 0.25 mm<sup>3</sup>, orthorhombisch, Raumgruppe *P*<sub>2</sub><sub>1</sub><sub>2</sub><sub>1</sub><sub>2</sub><sub>1</sub>, *a* = 9.562(2), *b* = 12.166(2), *c* = 25.753(4) Å,  $\beta$  = 90°; *V* = 2996.0(9) Å<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{ber.}}$  = 1.535 mg mm<sup>-3</sup>; SMART-CCD-Diffraktometer (Siemens), 1.58 <  $\theta$  < 26.43°, MoK $\alpha$ -Strahlung ( $\lambda$  = 0.71073 Å),  $\theta/2\theta$ -Scans, *T* = 213(2) K; 14 840 gemessene, 5889 unabhängige Reflexe, davon 5005 berücksichtigt mit *I* > 2 $\sigma$ (*I*), -11 ≤ *h* ≤ 6, -15 ≤ *k* ≤ 14, -27 ≤ *l* ≤ 22; *R* = 0.0468, *wR* = 0.1253, GOF = 1.006 für 361 Parameter, Flack-Parameter = -0.004(15),  $\Delta\rho_{\text{max}}$  = 0.845 e Å<sup>-3</sup>. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden (SHELXTL Plus) gelöst und mit dem Kleinst-Fehlerquadrate-Verfahren gegen |*F*<sup>2</sup>| (SHELXL93) verfeinert. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-103312“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Eingegangen am 6. Oktober 1998 [Z12495]

**Stichwörter:** Asymmetrische Katalyse • Cycloadditionen • Kupfer • Lewis-Säuren • Synthesemethoden

- [1] Für eine praktikable Synthese des (*S,S*)-*tert*-Butyl-box-Liganden siehe: D. A. Evans, G. S. Peterson, J. S. Johnson, D. M. Barnes, K. R. Campos, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541–4544.
- [2] a) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460–6461; b) D. A. Evans, J. A. Murry, P. von Matt, R. D. Norcross, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 864–867; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 798–800; c) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7481–7484; d) D. A. Evans, D. M. Barnes, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 57–58; e) D. A. Evans, J. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 786–787; f) D. A. Evans, E. A. Shaughnessy, D. M. Barnes, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3193–3194.
- [3] a) D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814–5815; b) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, C. S. Burgey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893–7894.
- [4] D. A. Evans, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkovsky, S. W. Tregay, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824–5825.
- [5] D. A. Evans, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4895–4896.
- [6] Über formale Hetero-Diels-Alder-Reaktionen zwischen elektronenreichen Dien und Pyruvat in Gegenwart dieser Komplexe wurde

- berichtet: a) M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **1997**, 119, 7893–7894; b) S. Yao, M. Johannsen, H. Audrain, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8599–8609.
- [7] Für Auxiliar- oder Katalysator-kontrollierte asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktionen von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen mit Enolethern siehe: a) G. Dujardin, S. Rossignol, E. Brown, *Synthesis* **1998**, 763–770; b) K. J. McRae, M. A. Rizzacasa, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1196–1197; c) E. Wada, W. Pei, H. Yasuoka, U. Chin, S. Kanemasa, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1205–1220, zit. Lit.; d) L.-F. Tietze, C. Schneider, A. Grote, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 139–148, zit. Lit.; e) L. D. Gaudenzi, S. Apparao, R. R. Schmidt, *Tetrahedron* **1990**, 46, 277–290, zit. Lit.
- [8] Für eine allgemeine Übersicht über Hetero-Diels-Alder-Reaktionen siehe: a) D. L. Boger in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon Press, Oxford, **1991**, S. 451–512; b) D. L. Boger, S. M. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, **1987**.
- [9] J. Thorhauge, M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2543–2546; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2404–2406. In dieser Untersuchung wurde die absolute Konfiguration der Produkte nicht bestimmt.
- [10] **4a–c** wurden über eine Aldolkondensation hergestellt: H. Sugimura, K. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 3209–3211. **4d** und **e** wurden durch Reaktion von Ethyl- oder Methylvinylether mit Ethylchloroacetat hergestellt: L.-F. Tietze, H. Meier, E. Voß, *Synthesis* **1988**, 274–277. **4f** wurde aus **4e** und Phenylmethanthiol in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumhydrogensulfat hergestellt. **4g** wurde durch Addition von 1-Propenylmagnesiumbromid an das Bis(Weinreb-Amid) von Oxalsäure hergestellt: M. P. Sibi, M. Marvin, R. Sharma, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5016–5023. Einzelheiten über die Synthese der Substrate werden in einer ausführlichen Veröffentlichung beschrieben.
- [11] Die Verwendung des Diaquakomplexes **3** ohne Molekularsieb vermindert die Reaktivität deutlich, was darauf hinweist, daß die Bildung des wasserfreien Komplexes **1** in Gegenwart von Molekularsieb (3 Å) erfolgt.
- [12] Bei  $-40^{\circ}\text{C}$ : >99% ee; bei  $-20^{\circ}\text{C}$ : 98% ee; bei  $0^{\circ}\text{C}$ : 97% ee; bei  $25^{\circ}\text{C}$ : 94% ee.
- [13] Für Übersichtartikel über das synthetische Potential der Weinreb-Amide siehe: a) M. Mentzel, M. R. Hoffman, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 517–524; b) M. P. Sibi, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 15–40.
- [14] Der Ligand kann durch wäßrige Aufarbeitung (3M  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) und nachfolgende säulenchromatographische Trennung vom Addukt zurückgewonnen werden (50%).
- [15] Für ein Beispiel von Katalysator-Rückgewinnung bei einer enantioselektiven Reaktion siehe: K. B. Hansen, J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10924–10925.
- [16] Die Katalysatoraktivität ist bei nachfolgenden Reaktionsläufen leicht verringert. Ohne Florisil oder mit anderen Adsorbentien ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) wird eine geringere Enantioselektivität und/oder Reaktivität festgestellt. Versuche zur Optimierung dieses Prozesses und zur Aufklärung der Rolle des Adsorbens sind Gegenstand einer laufenden Untersuchung.
- [17] Die Lactone wurden nach folgender Sequenz hergestellt: a)  $\text{O}_3$ ,  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1/1),  $-78^{\circ}\text{C}$ ;  $\text{NaBH}_4$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ; b) 1M  $\text{HCl}$  (aq.), THF,  $65^{\circ}\text{C}$ ; c) Tetrapropylammoniumperthuthenat (TPAP; kat.), 4-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO), Molekularsieb (4 Å),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ . **9a** (3S):  $[\alpha]_{\text{D}} = +38^{\circ}$  ( $c = 0.34$ , MeOH) (Lit:  $[\alpha]_{\text{D}} = +51^{\circ}$ ; G. Helmchen, G. Nill, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 66–68; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 65–66). **9b** (3S):  $[\alpha]_{\text{D}} = -11^{\circ}$  ( $c = 0.52$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit:  $[\alpha]_{\text{D}} = +14.7^{\circ}$  (3R); C.-H. R. King, C. D. Poulter, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1413).

## Kombinatorische Materialbibliothek im $\mu\text{g}$ -Maßstab am Beispiel der Hydrothermalsynthese\*\*

Jens Klein, Christian W. Lehmann, Hans-Werner Schmidt und Wilhelm F. Maier\*

Sir John Meurig Thomas zum 65. Geburtstag gewidmet

Wegen der vielen möglichen polynären Mischungen oxidischer Materialien sowie der vielen potentiell verwendbaren Template liegt es nahe, Methoden der kombinatorischen Chemie auf die Hydrothermalsynthese<sup>[1]</sup> zu übertragen. Während sich die Kombinatorik in der organischen, biochemischen und pharmazeutischen Chemie als wichtiges Werkzeug zur Entwicklung neuer Verbindungen etabliert hat,<sup>[2]</sup> sind auf dem Gebiet der anorganischen Materialforschung und der technischen Katalysatorentwicklung nur wenige Beispiele bekannt, bei denen kombinatorische Synthesen zum Einsatz kommen. Vor allem die Gruppen von P. G. Schultz sowie W. H. Weinberg arbeiten seit Mitte der 90er Jahre an der Entwicklung kombinatorischer Synthesen neuer Materialien. Dabei stand die Suche nach Verbindungen mit supraleitenden,<sup>[3]</sup> magnetoresistenten<sup>[4]</sup> oder lumineszierenden<sup>[5]</sup> Eigenschaften im Mittelpunkt.

Allen Syntheseverfahren gemein ist, daß die Substanzen als dünne Filme über Elektronenstrahlverdampfung oder RF-Sputtering appliziert werden. Formgebend wirken dabei physikalische Masken mit Gittergrößen zwischen  $100 \times 100$  und  $200 \times 200 \mu\text{m}^2$ . Materialbibliotheken mit 25000 Materialien können dabei schon routinemäßig hergestellt und untersucht werden, und neue Leitstrukturen wurden bereits „entdeckt“.<sup>[3–5]</sup>

Die größten Probleme bereiten die Analyse und Charakterisierung sowie der Nachweis bestimmter Eigenschaften der Produkte. Wegen der geringen Größe der Reaktoren, die zur Erstellung großer Materialbibliotheken notwendig sind, stehen nur äußerst geringe Probenmengen zur Verfügung. Vor kurzem haben Akporiaye, Karlsson und Wendelbo<sup>[6]</sup> die Anwendung kombinatorischer Methoden bei der Hydrothermalsynthese beschrieben. Sie entwickelten einen Autoklaven, mit dem 100 Hydrothermalsynthesen parallel bei Temperaturen bis zu  $200^{\circ}\text{C}$  durchgeführt werden können, und zeigten anhand des in einem Versuch erhaltenen Phasendiagrammes eindrucksvoll die potentielle Stärke einer kombinatorischen Versuchsplanung bei Feststoffsynthesen. Sie verwendeten Flüssigkeitsmengen von etwa 0.5 mL. Die Phasenidentifizierung der Produkte mußte allerdings in Form von Einzelmessungen mit herkömmlichen Röntgenbeugungsmethoden nach manueller Produktentnahme durchgeführt werden. Die erforderlichen Probenmengen liegen dabei üblicherweise

[\*] Prof. Dr. W. F. Maier, Dipl.-Chem. J. Klein, Dr. C. W. Lehmann, H.-W. Schmidt  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr  
Fax: (+49) 208-306-2987  
E-mail: maier@mpi-muelheim.mpg.de

[\*\*] Dem Applikationslabor der Fa. Bruker AXS, Karlsruhe, und insbesondere A. Iberl danken wir für die Benutzung eines AXS-Gerätes und für die Unterstützung bei der Datensammlung sowie R. Boese für hilfreiche Diskussionen.