

# ANGEWANDTE CHEMIE

99. Jahrgang 1987

Heft 3

Seite 169–284

## Intramolekular gesteuerte katalytische Hydrierungen in homogener Phase

Neue synthetische  
Methoden (65)

Von John M. Brown\*

Die Steuerung des stereochemischen Verlaufs von homogen katalysierten Reaktionen ist in der Organischen Chemie von großem Interesse. Günstige Aussichten in diesem Zusammenhang bietet die gezielte Hydrierung von Olefinen unter Anwendung kationischer Rhodium- oder Iridiumkatalysatoren, da eine sehr hohe Selektivität unter milden Reaktionsbedingungen erreicht werden kann. Einzige Voraussetzung bei der zu reduzierenden Verbindung ist eine polare funktionelle Gruppe in der Nähe der Doppelbindung. Diese Gruppe bleibt während des katalytischen Cyclus an das Metallatom gebunden und lenkt durch die räumlichen Einschränkungen den Verlauf der Wasserstoffübertragung. Meistens ist der Substituent eine Hydroxygruppe; Ester-, Amid- oder Carbamatgruppen sind ebenfalls geeignet. Weitere Gruppen bleiben noch zu prüfen. Bei der gezielten Hydrierung cyclischer Verbindungen kann eine Seite des Rings bevorzugt werden (Seitenselektivität); der polare Substituent kann sich in  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Stellung zur Doppelbindung befinden. Auch bei acyclischen Verbindungen mit  $\beta$ - oder  $\gamma$ -ständigem Substituenten gelingt die stereoselektive Hydrierung; die Konfiguration der Produkte lässt sich mit einigen einfachen Regeln vorhersagen. Mit optisch aktiven Rhodiumkomplexen wurden nützliche Verfahren zur kinetischen Racematspaltung entwickelt.

### 1. Einleitung

Das große Synthesepotential der Hydrierung in homogener Phase ist seit den sechziger Jahren bekannt. Damals zeigten Halpern et al.<sup>[1]</sup>, daß diese Reaktion durchführbar ist, und es wurden, vorwiegend durch die Gruppe um Wilkinson<sup>[2,3]</sup>, effektive Rhodium- und Rutheniumkatalysatoren entwickelt. Zu den wesentlichen Fortschritten seit dieser Zeit zählen die Anwendung hochaktiver Iridiumkatalysatoren<sup>[4]</sup> und die Nutzung von Cyclopentadienylanthanoid-Komplexen<sup>[5]</sup>. Einfache Olefine lassen sich leicht hydrieren; dabei sind Katalysator-Umsatzgeschwindigkeiten von über  $1\text{ s}^{-1}$  erreichbar.

In der modernen Synthesechemie interessiert diese hohe Reaktivität aber nicht so sehr wie die Selektivität bei Umsetzungen von Molekülen mit mehreren reaktiven Grup-

pen. Die Hydrierung in homogener Phase erreicht eine so hohe Ortsspezifität, wie sie mit Heterogenkatalysatoren allgemein nicht zu beobachten ist. So wird etwa die disubstituierte Doppelbindung in Carvon in Gegenwart von  $[\text{CIRh}(\text{PPh}_3)_3]$  vollständig hydriert, während die trisubstituierte Doppelbindung intakt bleibt<sup>[6]</sup>. Die Enantioselektivität bei der katalytischen Hydrierung von Dehydroaminoäuren und deren Estern<sup>[7]</sup> erwies sich als außergewöhnlich hoch, doch war für diese Reaktion die Entwicklung optisch aktiver chelatbildender Bisphosphane erforderlich<sup>[8]</sup>.

Wird bei der Hydrierung eines geeigneten di- oder trisubstituierten Olefins ein tertiäres Zentrum erzeugt, so können zwei Diastereomere entstehen. Ein Beispiel ist die Umsetzung von *rac*-3-Methyl-1-cyclohexen. Die Hydrierung in homogener Phase ist erst vor einiger Zeit im Hinblick auf Diastereoselektivität geprüft worden. Mit  $[\text{CIRh}(\text{PPh}_3)_3]$ , dem Wilkinson-Katalysator, ist die Stereoselektivität bei Hydrierungen von exo- und endocyclischen Doppelbindungen im allgemeinen gering. Wenn eine signi-

[\*] Dr. J. M. Brown  
The Dyson Perrins Laboratory, University of Oxford  
Oxford OX1 3QY (England)

fikante Differenzierung auftrat, war das Hauptprodukt durch Annäherung des Wasserstoffs von der weniger gehinderten Seite gebildet worden, und zwar selbst dann, wenn dabei das thermodynamisch ungünstigere Produkt entstand<sup>[9]</sup>

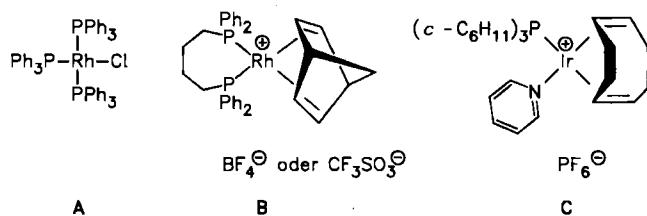


Abb. 1. Strukturen der wichtigsten Katalysatoren für die gezielte Hydrierung in homogener Phase. - *Wilkinson*s Katalysator A ist von mehreren Firmen erhältlich. Die kationischen Komplexe B und C lassen sich leicht darstellen und sind bei Raumtemperatur unter Inertgas unbegrenzt haltbar. Synthese von B (als Trifluormethansulfonat) nach *Philip L. Evans* [59]: 67  $\mu$ L (0.37 mmol) Trimethylsilyl-trifluormethansulfonat wurden unter Röhren zu einer gelben Lösung von 0.093 g (0.32 mmol) Bicyclo[2.2.1]heptadien-2,4-pentadionatorhodium [60] in 2 mL Tetrahydrofuran gegeben. Dabei schlug die Farbe nach orange um. Zusatz von 0.135 g (0.32 mmol) festem *P,P'*-Tetramethylenbis(diphenylphosphan) unter Argon ergab eine orangefarbene Suspension, die nach 1 h Röhren in 50 mL stark gerührtes Hexan gegossen wurde. Ausbeute nach Filtration und Trocknen im Vakuum: 0.224 g (92%) B, orangefarbenes Pulver,  $F_p = 211-212^\circ\text{C}$  (Zers.),  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 23.6$  ( $J(\text{PRh}) = 154$  Hz). - Synthese von C nach *Crabtree* und *Morris* (vgl. [12]): 0.8 g (4.3 mmol) Kaliumhexafluorophosphat und 1.4 g (4.2 mmol) Di- $\mu$ -chloro-di(1,5-cyclooctadien)diiridium wurden unter Röhren zu einer entgasten Mischung von 3 mL Pyridin, 20 mL Aceton, 10 mL Ethanol und 2 mL Wasser gegeben. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum verblieb ein gelber Feststoff, der mit entgastem Wasser gewaschen und anschließend getrocknet wurde. Dabei resultierten 2.4 g (96%) 1,5-Cyclooctadien-bis(pyridin)iridium-hexafluorophosphat, die anschließend 10 min mit 1.2 g (4.3 mmol) Tricyclohexylphosphan in Dichlormethan gerührt wurden. Ausbeute nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum, Umkristallisieren des Rückstands aus Dichlormethan/Ether, Filtration und ca. 12 h Trocknen im Vakuum: 3.0 g (92%) C.

Drei Katalysatoren, die in der folgenden Diskussion wiederholt erwähnt werden, sind in Abbildung 1 zusammengestellt: der Wilkinson-Katalysator **A**, der von *P,P'-Tetramethylenbis(diphenylphosphan)* abgeleitete kationische Komplex **B** und der Iridiumkatalysator **C** nach *Crabtree*.

Die Hydrierungen werden am besten mit Standard-Inertgastechniken ausgeführt, da der Katalysator **B** oder **C** nach Hydrierung und Ablösung des Diolefinliganden oxidationsempfindlich wird. Bei langsamem Reaktionen, besonders bei Benutzung des Katalysators **B** in Dichlormethan, lagern sich Spuren von Metall ab. Versetzen der Lösung mit einem Tropfen Quecksilber unterdrückt in solchen Fällen eine konkurrierende Heterogenhydrierung<sup>[15]</sup>. Ohnehin arbeitet man bei langsamem Reaktionen besser unter erhöhtem Druck<sup>[17]</sup>. Das Zubehör für Reaktionen im kleinen Maßstab ist im Handel erhältlich<sup>[64]</sup>. Eine explizite Vorschrift für eine schnelle Hydrierung, bei der nur wenig Katalysator benötigt wird, ist in Tabelle 3 zu finden.

## 2. Selektivität bei der Hydrierung cyclischer Alkohole mit endo- oder exocyclischer Doppelbindung

Der Schlüsselschritt bei der asymmetrischen Hydrierung von Dehydroaminoäuren mit einem Rhodiumkatalysator ist die Bildung eines Chelatkomplexes, in welchem die CC-Doppelbindung und die Carbonylgruppe des Substrats

an das Metallatom gebunden sind<sup>[7]</sup>. Dieser Befund legt nahe, daß jede funktionelle Gruppe in der Nähe der Doppelbindung den stereochemischen Verlauf der Hydrierung steuern kann, sofern eine Bindung zwischen funktioneller Gruppe und Rhodium zustandekommt. Das allgemeine Prinzip wird durch Addition von Wasserstoff an ein cyclisches Olefin mit einem polaren Substituenten veranschaulicht: Er dirigiert den Wasserstoff bevorzugt auf eine Seite des Rings (Seitenselektivität). Bleibt die polare Gruppe dabei an das Metallzentrum gebunden, so wird eine *cis*-Hydrierung erzwungen.

Das Potential der gezielten Hydrierung deutete sich bereits 1974 bei einem Experiment von *Thompson* und *McPherson*<sup>[10]</sup> an: Der tricyclische Alkohol **1** ließ sich mit dem Katalysator A auch unter verschärften Bedingungen nicht hydrieren. Wandelt man den Alkohol jedoch zuerst in das Kaliumalkoxid um, so werden Wechselzahlen bis zu 20 erreicht, und es wird ausschließlich das *cis*-Produkt gebildet (Tabelle 1). Wie *Thompson* und *McPherson* sehr einleuchtend vorschlugen, verdrängt das Alkoxid bei der Reaktion das Chlorid aus der Koordinationsphäre und steuert somit den sterischen Verlauf der Hydrierung.

Kationische Iridiumkomplexe sind in nicht koordinierenden Lösungsmitteln katalytisch aktiv, doch nimmt ihre Reaktivität im Lauf der Reaktion durch die langsame Bildung inerer Dimere ab. 4-Terpineol 2c wird in Dichlormethan nur langsam reduziert (im Vergleich mit 1-Methylcyclohexen). Der Katalysator C ist jedoch außerordentlich stabil, so daß das *trans*-Produkt mit einer Selektivität von 1000:1 entsteht – ein klarer Beweis für die Koordination der Hydroxygruppe an Iridium während der Wasserstoffübertragung<sup>[11]</sup>. Stork und Kahne arbeiteten ebenfalls mit dem Katalysator C, aber in höheren Konzentrationen, um dirigierende Wirkungen bei der Hydrierung von Cyclohexenen wie 1, 2a–c, 3a,b, 4a,b, 5a,b und 6 mit Hydroxygruppen in Allyl- und Homoallylstellung zu untersuchen<sup>[12]</sup>. In allen Fällen überwiegt das *trans*-Produkt bei weitem. Aus den experimentellen Werten lassen sich einige allgemeine Trends ableiten: Die Effektivität der Hydrierung etwa nimmt zu in der Reihe *tert.* > *sec.* > *prim.* OH; die tertiären Alkohole werden innerhalb der Fehlergrenze stereospezifisch hydriert. Das hohe Verhältnis von Katalysator zu Substrat ist wahrscheinlich nicht notwendig – das Edukt 3b wurde bereits bei Katalysator-Konzentrationen unter 2 Mol-% B schnell hydriert<sup>[13]</sup>. Die Nützlichkeit der gezielten Hydrierung als Weg zu *trans*-Hydrindanonen bestätigten Corey und Engler durch Umsetzung von 8<sup>[14]</sup>.

Sobald der Substitutionsgrad des Olefins erhöht wird, sinkt die Reaktivität des Rhodiumkomplexes **B** bei der Hydrierung in homogener Phase. Aus diesem Grund wurde die gezielte Hydrierung von Cyclohexanolen mit Methylengruppen studiert<sup>[15]</sup>. 2-Methylencyclohexanol erwies sich als uninteressant, da die (nicht-selektive) Hydrierung durch Isomerisierung zu 2-Methylcyclohexanon überlagert wurde. Aus dem 3-Isomer **9** entstand bei der Hydrierung mit dem Katalysator **B** ausschließlich das *trans*-Isomer, während das Bis(triphenylphosphan)-Analogon von **B** nur 91% *trans*-Isomer ergab. In ähnlicher Weise wurde eine carbocyclische Variante von Daunosamin mit ausgezeichneter Stereoselektivität unter Verwendung von 35 Mol-% (!) **B** erhalten<sup>[16]</sup>. Die mangelnde Reaktivität von trisubstituierten Doppelbindungen bei Hydrierungen in

Tabelle 1. Katalytische Hydrierung cyclischer Alkohole mit endo- oder exocyclischer Doppelbindung in Dichlormethan (1 und 11 in Benzol). Katalysatoren A, B, C siehe Abbildung 1. Bz = Benzoyl.

Edukt	Hauptprodukt	Bedingungen	Hauptisomer [%]	Lit.
1		3.6 Mol-% A, 50°C, 3.5 bar [a]	> 98	[10]
2		a, R = H 20 Mol-% C	97	[12]
		> 20 Mol-% B, 45 bar	98.5	[17]
		b, R = CH <sub>3</sub> 20 Mol-% C c, R = iPr 2.5 Mol-% C, 0°C	> 99 99.9	[12] [11]
3		a, R = H < 20 Mol-% B, 45 bar	98.5 99.7	[12] [17]
		b, R = CH <sub>3</sub> 20 Mol-% C	> 99	[12]
4		a, R = H b, R = CH <sub>3</sub> 20 Mol-% C 20 Mol-% C	96.5 > 99	[12] [12]
5		a, R = H b, R = CH <sub>3</sub> 20 Mol-% C 20 Mol-% C	85 90	[12] [12]
		20 Mol-% C	96	[12]
6		20 Mol-% C	96	[12]
7		20 Mol-% C	hoch	[14]
8		30 Mol-% C 5 Mol-% B, 69 bar	hoch [b] 98.5	[14] [17]
9		2 Mol-% B	99	[15]
10		35 Mol-% B	> 95	[16]
11		A, Umsetzung mit D <sub>2</sub>	97	[19]
12		2 Mol-% B, 5 h	98.5	[20]
		2 Mol-% C, 2 min	99.8	[20]
13		2 Mol-% B	> 99.5	[20]
		2 Mol-% C	> 99.5	[20]

[a] 68% Ausbeute; 1 wird als Kaliumalkoxid umgesetzt. [b] Ausbeute < 20%.

Gegenwart von Rhodiumkomplexen kann durch Arbeiten bei hohen Drücken überwunden werden – die dann gefundene Stereoselektivität kommt der durch Iridiumkatalyse bei Normaldruck erhaltenen zumindest gleich<sup>[17]</sup>. Beim Katalysator C ist der stereochemische Verlauf der Hydrierung unempfindlich gegenüber Druckänderungen, wenn auch die Katalysator-Konzentration eine wichtige, jedoch nicht-definierte Größe darstellt<sup>[18]</sup>. Es gibt sogar einen Fall, die Hydrierung von 8, bei dem der Iridiumkatalysator C versagt, der Rhodiumkatalysator B bei hohen Drücken jedoch erfolgreich eingesetzt werden kann. Deuteriertes *trans*-Hydrindanon ist aus 11 mit dem Katalysator A leicht erhältlich<sup>[19]</sup>.

Die parallele Entwicklung kationischer Rhodium- und Iridiumkomplexe für die gezielte Hydrierung legte einen Vergleich der Effektivität dieser Katalysatoren nahe. Als Studienobjekt wurde 6-Methylenbicyclo[2.2.2]octan-2-ol 12 gewählt, bei dem eine Hydroxygruppe die sonst symmetrische Umgebung stört<sup>[20]</sup>. Die Hydrierung mit dem Katalysator C verlief sehr schnell und stereospezifisch. Der Rhodiumkatalysator B reagierte dagegen viel träge, und es entstanden 1.5% des *cis*-Produkts. Gleichzeitig fand eine Konkurrenzreaktion zum endocyclischen Isomer 13 statt. Dieses trisubstituierte Olefin wurde nun selbst rasch und stereoselektiv reduziert; 75% der Gesamtreaktion verliefen über 13. Dieses Ergebnis wirft interessante Fragen

zur räumlichen Orientierung der Hydroxygruppe und der Doppelbindung auf, die in Abschnitt 7 erörtert werden sollen.

### 3. Selektivität bei der Hydrierung cyclischer Verbindungen mit anderen steuernden Gruppen und endo- oder exocyclischer Doppelbindung

Bei Acetaten von Allyl- und Homoallylalkoholen ist die stereochemische Steuerung bei der Hydrierung ohne Ausnahme schlecht<sup>[12]</sup>. Ein besseres Ergebnis wurde mit dem bicyclischen Ether **14** und dem Katalysator **B** erhalten (Tabelle 2). Der Ether reagierte zwar viel schneller als der

entsprechende Alkohol **12**, doch war die Selektivität erheblich niedriger. Diese Untersuchungen deuten an, daß die Natur der steuernden Gruppe kritisch ist; die Koordinationsfähigkeit gegenüber Iridium(1)-Ionen ist bei Ethern geringer als bei Alkoholen<sup>[21]</sup>. Bei Acetaten reagiert vorzugsweise der basischere Carbonylsauerstoff, der zur Bildung von Chelaten in der bevorzugten s-cis-Konformation recht ungeeignet ist<sup>[22]</sup>.

Während die OH-Gruppe einen Brønsted-p $K_a$ -Wert von etwa -2 hat, liegt der p $K_a$ -Wert von Amidgruppen meist bei -1 (für *O*-Protonierung) und von Estergruppen zwischen -4 und -7<sup>[23]</sup>. Dieser Befund gab Anlaß, die gezielte Hydrierung der ungesättigten Ester **15**–**17** zu unter-

Tabelle 2. Katalytische Hydrierung cyclischer Verbindungen mit diversen steuernden Gruppen und endo- oder exocyclischer(n) Doppelbindung(en) in Dichlormethan. Katalysatoren **A**, **B**, **C** siehe Abbildung 1.

Edukt	Hauptprodukt	Katalysator	Hauptisomer [%]	Lit.
<b>14</b> 		2 Mol-% <b>B</b> 2 Mol-% <b>C</b>	86.5 97.4	[20] [20]
<b>15</b> 		2 Mol-% <b>B</b> 2 Mol-% <b>C</b>	97 99.9	[24] [24]
<b>16</b> 		2 Mol-% <b>B</b> 2 Mol-% <b>C</b>	90.5 81.5	[24] [24]
<b>17</b> 		2 Mol-% <b>C</b>	89	[24]
<b>18</b> 		5 Mol-% <b>C</b>	99	[25]
<b>19</b> 		5 Mol-% <b>C</b>	55	[25]
<b>20</b> 		5 Mol-% <b>C</b>	99	[25]
<b>21</b> 		5 Mol-% <b>C</b>	99	[25]
<b>22</b> 		5 Mol-% <b>C</b> 5 Mol-% <b>C</b>	99.4 99.4	[25] [25]
<b>23</b> 		5 Mol-% <b>C</b>	99.8	[25]
<b>24</b> 		5 Mol-% <b>C</b>	99.9	[24]
<b>25</b> 		5 Mol-% <b>C</b>	99	[25]

suchen. Reaktionen mit dem Rhodiumkatalysator **B** erwiesen sich als recht träge; der Iridiumkatalysator **C** war sehr viel effektiver. Der Allylester **15** wurde praktisch stereoselektiv reduziert<sup>[24]</sup>. Schultz und McCloskey zeigten, daß Amidgruppen ein besseres Steuerungspotential als Estergruppen aufweisen<sup>[25]</sup>. Angesichts der effektiven asymmetrischen Hydrierung von Dehydroaminosäuren und der zwingend notwendigen Amidkoordination im Katalysezyklus hätte dieses Ergebnis erwartet werden können<sup>[26]</sup>. Eine Reihe von Cyclohexadienkarboxamiden, deren Amidgruppe an ein quartäres Allylzentrum gebunden ist, wurde in Gegenwart des Katalysators **C** mit einer Selektivität von mindestens 100:1 hydriert. Alle diese Edukte **22a,b**, **23** und **24** waren durch alkylierende Birch-Reduktion<sup>[27]</sup> leicht zugänglich; beim Vorläufer von **23**, einem Amid aus *O*-Methylprolinol und *o*-Tolylsäure, ist diese Reaktion enantioselektiv. Das Steuerungsvermögen der Amidgruppe bleibt intakt, auch wenn man den Abstand zur Doppelbindung vergrößert; bei der Estergruppe ist dies nicht der Fall (vgl. **18**, **20** mit **17**, **19**).

Diese Beobachtungen lassen sich unmittelbar für Synthesen nutzen: Ein Zwischenprodukt (**25**) bei der Totalsynthese von Pumiliotoxin wurde ausschließlich von derjenigen Seite des Rings hydriert, auf der sich die Amidgruppe befindet. Bei der durch Pd/C katalysierten Reduktion überwog dagegen das unerwünschte Diastereomer.

#### 4. Selektive Hydrierung acyclischer Allylalkohole

Das stereochemische Resultat der bisher besprochenen seitenselektiven Hydrierungen ist vorhersagbar, da die steuernde Gruppe *cis*-ständig zur neuen C–H-Bindung

sein muß. Bei acyclischen Substraten ist das Ergebnis weniger berechenbar, doch ließen sich viele Reduktionen finden, die mit hoher Stereoselektivität verlaufen.

Kinoshita et al. planten die Hydrierung eines Allylalkohols bei der Synthese des Rifamycingerüsts. Den ersten Hinweis auf Selektivität gab die Reduktion einer Mischung der diastereomeren Alkohole (*23R*)-**26** und (*23S*)-**26** (Abb. 2) mit Wasserstoff und einer *stöchiometrischen* Menge  $[\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3]$  (Katalysator **A**). Beide Komponenten der Mischung lieferten jeweils 94% eines einzigen Produkts<sup>[28]</sup>. Später wurde ein noch schlüssigeres Ergebnis beim Alkohol (*21R*)-**27a** unter Verwendung von 24 Mol-% Katalysator **A** erhalten – praktisch 100% Stereoselektivität. Der entsprechende *tert*-Butyldimethylsilyl(TBDMS)-ether (*21R*)-**27b** ließ sich mit 150 Mol-% **A** langsam im gleichen stereochemischen Sinn hydrieren. Das Diastereomer (*21S*)-**27a** wurde nicht-selektiv hydriert, während der TBDMS-Ether (*21S*)-**27b** hauptsächlich das *syn*-Produkt ergab<sup>[29]</sup>. Bei einer neueren Synthese wurde Verbindung **28** in Gegenwart von 25 Mol-% **A** zu den *anti*-Produkten (Selektivität 20:1) hydriert<sup>[30]</sup>.

Obwohl in puncto Stereoselektivität interessant, ist nicht sicher, ob diese Hydrierungen die Koordination der allylischen Hydroxygruppe an Rhodium erfordern, da die relative Konfiguration bezüglich der Polyolkette entscheidend für das stereochemische Ergebnis ist (vgl. Hydrierung von (*21R*)-**27a** und (*21S*)-**27a**). Das Resultat ist überzeugender, wenn der kationische Rhodiumkomplex **B** eingesetzt wird, bei dem es wohlbekannte Beispiele für die Koordination der Hydroxygruppe gibt<sup>[21]</sup>. Unter optimalen Bedingungen mit 2 Mol-% Katalysator **B** verläuft die Hydrierung des disubstituierten Allylalkohols **29** mit 97% *anti*-Selektivität (Tabelle 3)<sup>[31]</sup>. Dabei ist die Ausbeute wegen der konkurrie-

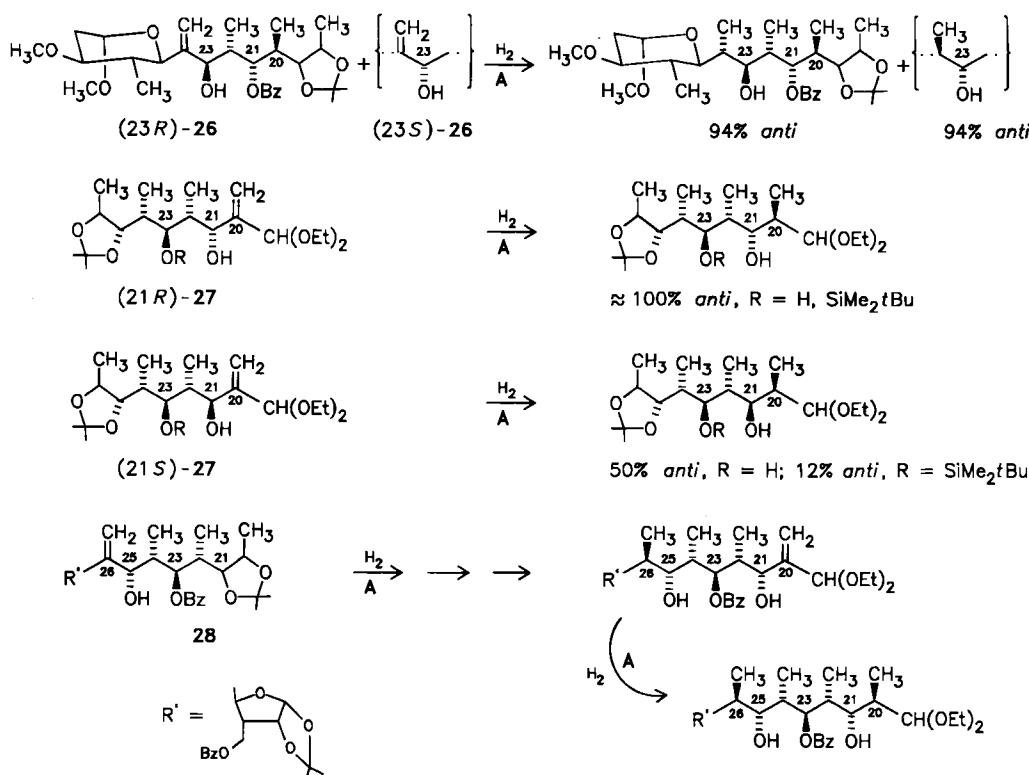


Abb. 2. Reduktionsschritte bei Kinoshitas Synthese der Ansa-Kette von Rifamycin. Die C-Atome sind wie bei Rifamycin S üblich numeriert. Bei **27a** ist  $\text{R} = \text{H}$ ; bei **27b** ist  $\text{R} = \text{tert}$ -Butyldimethylsilyl.

Tabelle 3. Katalytische Hydrierung von Allylalkoholen und Vergleichsverbindungen. Katalysatoren **A**, **B**, **C** siehe Abbildung 1. THF = Tetrahydrofuran. R in **30** und **31** =  $\text{CH}_3$ ; X in **30** und **31** = 4-Methyl-2-oxo-5-phenyl-3-oxazolidinyl.

Edukt	Hauptprodukt	Bedingungen	Hauptisomer [%]	Lit.	
<b>29</b>			2 Mol-% <b>B</b> , 0°C, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	97	
<b>30</b>			> 2 Mol-% <b>B</b> , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 44 bar	93	
<b>31</b>			> 2 Mol-% <b>B</b> , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 44 bar	91	
<b>32</b>			a, R = $\text{CH}_3$ [a] b, R = Ph c, R = 2-Furyl	0.5 Mol-% <b>B</b> , 0°C, THF 0.5 Mol-% <b>B</b> , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 0.5 Mol-% <b>B</b> , MeOH 0.5 Mol-% <b>B</b> , THF	99 99 97 99
<b>33</b>			10 Mol-% <b>B</b> , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	97	
<b>34</b>			5 Mol-% <b>B</b> , THF	>95	
<b>35</b>			5 Mol-% <b>B</b> , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	99	
<b>36</b>			<b>A</b>	95	
<b>37</b>			a, R = $\text{CH}_3$ b, R = $\text{C}_2\text{H}_5$ c, R = Ph d, R = $\text{OCH}_3$	2 Mol-% <b>B</b> , MeOH 2 Mol-% <b>B</b> , MeOH 2 Mol-% <b>B</b> , MeOH 2 Mol-% <b>B</b> , MeOH	99 99 99 >98

[a] Arbeitsvorschrift für die Hydrierung von *rac*-**32a**. Ethyl- statt Methylester, zu *rac*-Ethyl-*anti*-3-hydroxy-2-methylbutyrat: 0.050 g (0.2 Mol-%) Katalysator **B**,  $\text{BF}_3$ -Salz, wurden unter Argon zu einer Lösung von 5.00 g (3.47 mmol) *rac*-Ethyl-3-hydroxy-2-methylenbutyrat in 40 mL Dichlormethan gegeben und bis zur vollständigen Auflösung aller Komponenten geschüttelt. Anschließend wurde die Lösung auf  $-80^\circ\text{C}$  abgekühlt und sorgfältig durch je dreimaliges Evakuieren und Aufpressen von Argon entgasst. Nach Ersatz von Argon durch Wasserstoff und Verbinden des Reaktionsgefäßes mit einer Gasbürste wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt ( $< 20^\circ\text{C}$ , kaltes Wasserbad). Nun wurde die Lösung so lange gerührt, bis sie die berechnete Menge  $\text{H}_2$  (840 mL) aufgenommen hatte (ca. 4 h). Laut GC-Analyse (15 cm Carbowax-20M-Säule,  $120^\circ\text{C}$ ) war das Edukt vollständig reduziert. Nach Abfiltrieren des Katalysators durch Silicagel (Merck 60H) wurde das Lösungsmittel unterhalb  $20^\circ\text{C}$  im Rotationsverdampfer entfernt. Destillation des Rückstands bei  $40^\circ\text{C}/0.1$  Torr ergab 4.7 g (93%) des Produkts. Es lag zu 99% in *anti*-Form vor (GLC). – Das *anti*-*syn*-Verhältnis steigt mit abnehmender Reaktionstemperatur.

renden Isomerisierung von **29** zum Methylketon um etwa 20% vermindert. Bei den höher funktionalisierten Edukten, die von *Evans* und *Morrissey* studiert wurden, erwies es sich als notwendig, mit hohen  $\text{H}_2$ -Drücken und großen Katalysatoranteilen zu arbeiten, um so die Isomerisierung zu unterdrücken<sup>[17]</sup>. Der Erfolg dieser Maßnahmen beruht wahrscheinlich darauf, daß die Reduktion erster Ordnung bezüglich  $[\text{H}_2]$  ist, die Isomerisierung jedoch eine geringere Druckabhängigkeit aufweist. Bemerkenswerterweise ergeben das disubstituierte Olefin **30** und sein trisubstituiertes

Isomer **31** *syn*- und *anti*-Isomere eines sonst gleichen Produkts.

Elektronenanziehende Gruppen verstärken die Bindung von Olefinen an Rhodium<sup>[32]</sup> und können dadurch auch die Reaktivität von Doppelbindungen bei der Hydrierung in homogener Phase erhöhen<sup>[33]</sup>.  $\alpha$ -(Hydroxyalkyl)acrylate wie **32** können sehr leicht durch Kondensation von Aldehyden und Acrylaten in Gegenwart von tertiären Aminen dargestellt werden<sup>[34]</sup>. Verbindungen wie **32** werden schnell und – bei Verwendung des Katalysators **B** – mit

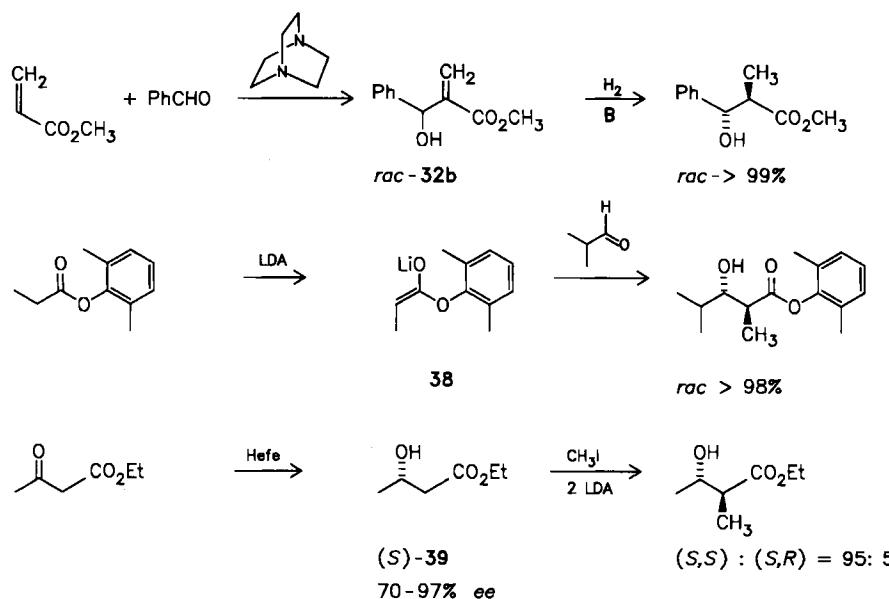


Abb. 3. Vergleich zwischen der gezielten Hydrierung (von *rac*-32b), der Aldolreaktion des mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) lithiierten Esters 38 und der Alkylierung des mit Hefe-enzymen erzeugten, optisch aktiven  $\beta$ -Hydroxyesters (S)-39.

äußerst hoher Stereoselektivität hydriert. Die Katalysatoren A und C bewirken bei diesen Beispielen nur langsame und wenig effektive Reaktionen<sup>[35]</sup>. Bei den Verbindungen 32a-c verläuft die Hydrierung sogar in protischen Lösungsmitteln stereoselektiv, die, wie etwa Methanol, im allgemeinen eine intramolekulare Steuerung durch die Hydroxygruppe des Substrats verhindern. Ausgehend von einem Aldehyd bietet die Reaktion das Äquivalent einer *anti*-selektiven Aldolkondensation in zwei einfachen Stufen. Die Hydrierung ist einfach und kann mit den gegenwärtigen Alternativen bezüglich der Stereoselektivität konkurrieren (vgl. Abb. 3)<sup>[36]</sup>. Wie Tabelle 3 zeigt, wird der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte  $\gamma$ -Hydroxyester 33 trotz deutlich verminderter Reaktivität mit hoher Selektivität reduziert<sup>[37]</sup>.

Bei allen genannten Beispielen überwiegt die *anti*-Stereoselektivität. Es wäre somit wünschenswert, ein Äquivalent zur *syn*-selektiven Aldolkondensation zu entwickeln<sup>[36]</sup>. Dieses Ziel ist – obgleich nur indirekt – erreicht worden. Bei der Hydrierung von Allenen in homogener Phase gibt es einige Beispiele, die darauf schließen lassen, daß die Doppelbindung mit der geringeren terminalen Substitution regioselektiv reduziert wird<sup>[38]</sup>. Wie kürzlich beim „Allenyl-methanol“ 34 beobachtet wurde, wird ausschließlich die der OH-Gruppe benachbarte Doppelbindung reduziert. Ozonolyse dieses Homoallylalkohols ( $O_3$ , dann  $Ph_3P$ ) ergab nur den *syn*-Aldehyd<sup>[39]</sup>.

## 5. Kinetische Racematspaltung durch Hydrierung in homogener Phase<sup>[40]</sup>

Die besten Substrate der asymmetrischen Hydrierung sind  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Säuren oder Ester mit einer chelatbildenden Gruppe in  $\alpha$ -Stellung<sup>[41]</sup>.  $\alpha$ -(Hydroxyalkyl)acrylate 32 erfüllen diese Bedingungen, so daß ihre Reduktion mit Wasserstoff und asymmetrischen Katalysatoren von unmittelbarem Interesse ist. Bei racemischen Edukten führt die Enantioselektion im Lauf der Hydrierung zu kinetischer Racematspaltung. Bei diesen Experimenten verringert sich die optische Reinheit des Produkts als Funktion der Zeit, während die optische Reinheit des Edukts zu-

nimmt, besonders gegen Ende der Reaktion. Bei einem kinetisch klar definierten Prozeß werden das schnell und das langsam reagierende Enantiomer mit größer werdendem Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten zunehmend besser differenziert. Abbildung 4 zeigt berechnete Kurven für die Verhältnisse 5:1, 15:1 und 35:1.

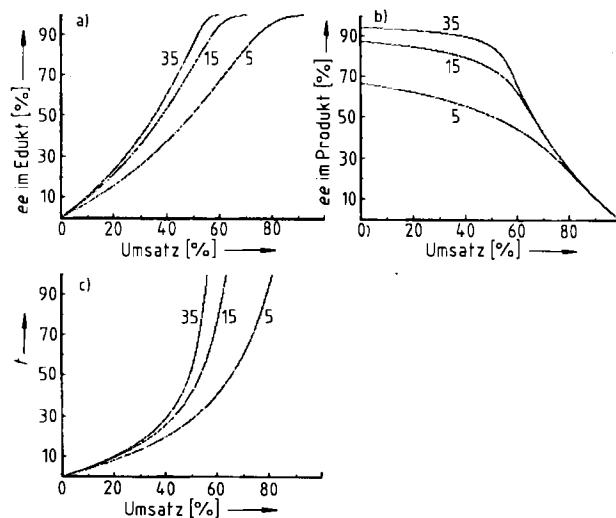


Abb. 4. a), b) Änderung der Enantiomerenreinheit bei einem Experiment zur kinetischen Racematspaltung; c) Zeit-Umsatz-Diagramm; die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der Enantiomere betragen 5:1, 15:1 und 35:1 (berechnete Kurven). Die Zeit in c) ist in willkürlichen Einheiten angegeben.

Für die Racematspaltung von *ent*-32b und 32b (R- bzw. S-Form, Abb. 5) ist der DIPAMP-Rhodium-Katalysator effektiver als andere asymmetrische Komplexe, eine Eigenschaft, die mit der allgemeinen Überlegenheit solcher Katalysatoren bei der Hydrierung ungesättigter Ester in Einklang ist<sup>[42]</sup>. Als optimale Bedingungen erwiesen sich Katalysator-Konzentrationen von 0.5–1 Mol-% in THF bei 0°C. Die Reaktion wurde bei 70% Umsatz abgebrochen; Edukt und Produkt wurden mit chromatographischen Standardmethoden getrennt. Die optische Reinheit des Edukts war größer als 90%<sup>[35]</sup>. Die mit dem DIPAMP-Rhodium-Katalysator beobachtete Diastereoselektivität

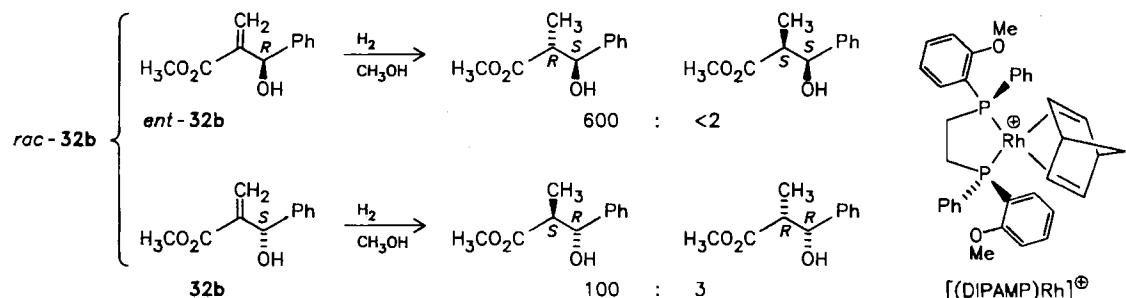


Abb. 5. Geschätzte relative Anfangsgeschwindigkeiten der Hydrierung von racemischem Methyl-2-( $\alpha$ -hydroxybenzyl)acrylat **rac-32b** mit dem (optisch aktiven) Rhodiumkomplex von (*R,R*)-*P,P'*-Ethylenbis[*o*-methoxyphenyl(phenyl)phosphan] (DIPAMP).

(*anti:syn*) war mit 99.6:0.4 bei einem Umsatz von 65% sehr hoch. Das zurückgewonnene Edukt, im wesentlichen optisch reines (*S*)-Enantiomer (**32b**), wird viel langsamer als das (*R*)-Enantiomer hydriert. Im Hydrierungsprodukt von **32b** beträgt das *anti:syn*-Verhältnis 97.4:2.6. Dies bedeutet, daß die Hydrierung von **32b** und *ent*-**32b** bezüglich der Bildung des *syn*- und des *anti*-Diastereomers die gleiche Enantioselektivität aufweist (unabhängig davon, daß bevorzugt die *anti*-Produkte entstehen)<sup>[43]</sup>.

Doppelte asymmetrische Induktion tritt bei der Hydrierung von *L*- oder *D*-Methyl- $\alpha$ -(hydroxyethyl)acrylat auf<sup>[43,44]</sup>. Dadurch wird die Enantioselektivität bei der Reduktion des *L*-Isomers bis auf 8:1 erhöht.

Diese Beispiele erweitern und bereichern die Klasse Hydroxygruppen-gesteuerter Hydrierungen. Wie jedoch verhalten sich andere Substituenten? Die *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Gruppe (siehe **35** in Tabelle 3) kann in ihrer *anti*-Selektivität mit der Hydroxygruppe verglichen werden. Bei der – wenn auch ziemlich langsamen – Hydrierung von **rac-35** mit [(DIPAMP)-Rh]<sup>0</sup> als Katalysator findet eine kinetische Racematspaltung im Verhältnis 15:1 statt<sup>[45]</sup>. Es gibt gute Gründe, solche Effektivität auch von anderen funktionellen Gruppen zu erwarten, die sich von der Carbonylgruppe ableiten (Beispiele siehe Tabelle 2). Das spezifisch deuterierte (acyclische) Dehydrovalin **36** (Tabelle 3) wird mit HT in Wasserstoff und dem Katalysator **A** aus einer Richtung reduziert, die eine Beteiligung der Carbonylgruppe andeutet<sup>[46]</sup>. Die 3-substituierten Dimethylitaconate **37** konnten in Gegenwart des Katalysators **B** mit hoher *anti*-Selektivität hydriert werden<sup>[47]</sup>. Bei **rac-37a-c** gelang mit dem [(DIPAMP)-Rh]<sup>0</sup>-Katalysator eine kinetische Racematspaltung; die Reaktionsgeschwindigkeit der

Enantiomere verhielt sich wie etwa 20:1. Dabei reicherte sich im Edukt das langsamer reagierende (*S*)-Enantiomer an. Die gute Zugänglichkeit des 3-Methoxyitaconats **37d** ermöglichte es, die relative Effektivität von OCH<sub>3</sub> und CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> als steuernden Gruppen zu prüfen. Mit dem Katalysator **B** wurden aus dem (*S,S*)-konfigurierten **37d** mehr als 98% des (*S,S*)-Diastereomers erhalten (Tabelle 3); dies zeigt, daß die CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-Gruppe den stereochemischen Ablauf der Reaktion bestimmt.

Diese Reaktionsfolge macht eine Vielzahl ungesättigter Ester in guter Enantiomerenreinheit zugänglich (>95% ee). Das Racemat wird mit Wasserstoff in Methanol mit [(DIPAMP)-Rh]<sup>0</sup> als Katalysator bis zu einem Umsatz von 60–65% reduziert (Abb. 6, Schritt ①). Im zurückgewonnenen Edukt ist das (*S*)-Enantiomer angereichert. Da die *anti*-selektive Hydrierung leicht gelingt, eröffnet die Reduktion des (*S*)-Enantiomers mit dem Katalysator **B** (Schritt ②) einen Weg zu (*S,S*)-2-Alkyl-3-methylsuccinaten.

## 6. Selektive Hydrierung acyclischer Homoallylalkohole

Bei der gezielten Hydrierung sind zur vicinalen asymmetrischen Induktion weitaus mehr Methoden als zur asymmetrischen Induktion in einiger Entfernung von der steuernden Gruppe bekannt. Ein einfaches Beispiel für „Fern-induktion“ (Hydrierung von **40** in Tabelle 4) soll das allgemeine Prinzip erläutern<sup>[31]</sup>. Mit dem Katalysator **B** ist die Diastereoselektivität nur mittelmäßig, jedoch immer noch

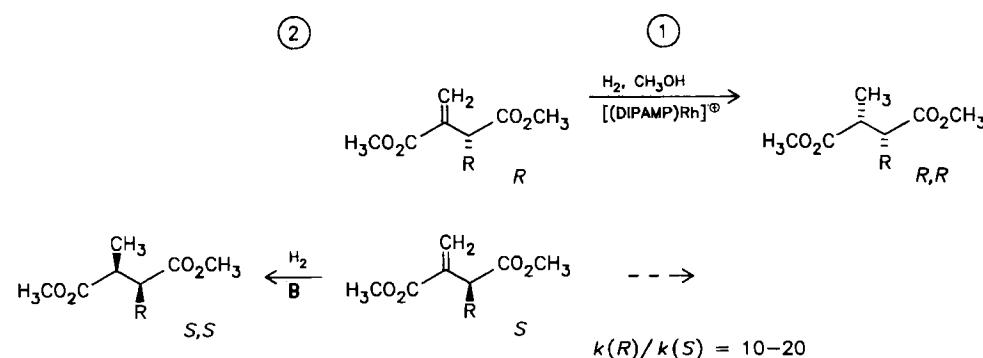


Abb. 6. Schritt ①: Kinetische Racematspaltung durch Reduktion von 3-Alkylitaconaten vom Typ **37** in Gegenwart von (*R,R*)-[(DIPAMP)-Rh]<sup>0</sup> als Katalysator. Schritt ②: Hydrierung des sich anreichernden Enantiomers. Die stereochemischen Bezeichnungen gelten für den Fall, daß Heteroatome im Rest R überhaupt nicht oder frühestens in Position 4 auftauchen.

Tabelle 4. Katalytische Hydrierung von Homoallylalkoholen in Dichlormethan (40 in THF, 42 in Benzol). Katalysatoren A, B, C siehe Abbildung 1. BINAP = *P,P'*-(1,1'-Binaphthyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphoran). OSi bedeutet *tert*-Butyldimethylsiloxy.

Edukt	Hauptprodukt	Bedingungen	Hauptisomer [%]	Lit.
40			2 Mol-% B, 0°C	88
41			2.5 Mol-% C	79
42			A	94
43			> 5 Mol-% B	95
44			> 5 Mol-% B	91
45			> 5 Mol-% B 2.5 Mol-% C	97 97
46			> 5 Mol-% B 2.5 Mol-% C	99 97
47			> 5 Mol-% B 2.5 Mol-% C	97 94
48			> 5 Mol-% B [(+)-BINAP]Rh®, 69 bar [(-)-BINAP]Rh®, 69 bar	89 97 92
49			> 5 Mol-% B [(+)-BINAP]Rh®, 69 bar [(-)-BINAP]Rh®, 69 bar	83 98 67

besser als beim verwandten 41 mit einer Hydroxygruppe herabgesetzter Basizität<sup>[48]</sup>. Wenn eine Carbonylgruppe wie bei 42 zwischen sekundäre Hydroxygruppe und disubstituierte Doppelbindung eingeschoben ist, führt der Katalysator A zum besten Resultat<sup>[49]</sup>. Alle diese Reaktionen verlaufen im gleichen stereochemischen Sinn. Nach Evans et al.<sup>[49]</sup> könnte die Reduktion von 42 auch durch eine Wasserstoffbrückenbindung (CHOH · · · O=C) gesteuert werden. Die Annäherung von H<sub>2</sub> an die Doppelbindung wäre dann diastereoselektiv.

Die stereospezifische Hydrierung trisubstituierter Doppelbindungen ist ein wichtiges Synthesenzieiel, da sie den Zugang zu vielen wertvollen Verbindungen eröffnet – etwa zu Polyether- und Makrolid-Antibiotika. Evans et al. haben eine allgemeine Methode dafür entdeckt, die eine gezielte

Hydrierung umfaßt und allgemein anwendbar ist<sup>[48]</sup>. Abbildung 7 zeigt eine Schlüsselverbindung (50) für die Synthese des Fragments C1–C10 von Ionomycin. Die gewünschte Konfiguration an C6 wird durch gezielte Hydrierung erhalten. Dieses Atom ist mit den anderen Chiralitätszentren nicht direkt verbunden, so daß die Erzeugung der gewünschten Konfiguration mit anderen Methoden sehr schwierig wäre. Ähnlich verhält es sich bei der Hydrierung der Homoallylalkohole 43–49. Aus den beiden ersten Beispielen geht hervor, daß die allylständige Alkylgruppe den stereochemischen Verlauf der Reaktion steuert. Das gleiche Muster wird bei 45 und 46 beobachtet. Der Vergleich zwischen 47 und 48 verdeutlicht, daß die Konfiguration am Zentrum mit der sekundären Hydroxygruppe in Homoallylstellung nur eine untergeordnete

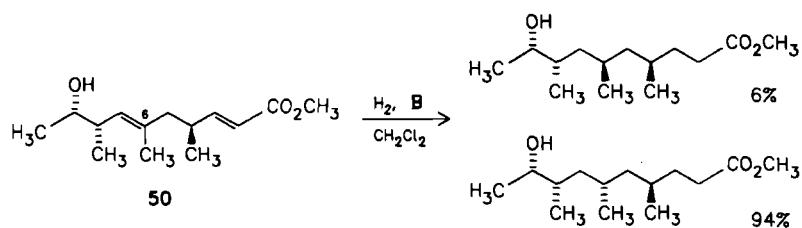


Abb. 7. Hydrierung von **50** zum Fragment C1-C10 von Ionomycin nach *Evans* unter Verwendung des Katalysators **B** im Schlüsselschritt der Reaktion [48].

Rolle spielt und daß die Konfiguration am benachbarten Allylzentrum den dominierenden Einfluß ausübt (siehe Abschnitt 7). An enantiomerenreinem **48** und insbesondere **49** sei das Potential der doppelten asymmetrischen Induktion bei Verwendung eines optisch aktiven Katalysators demonstriert. In beiden Fällen ist der Katalysator  $[(+)-\text{BINAP}]\text{Rh}^{\oplus}$ <sup>[50]</sup> erheblich erfolgreicher als der Katalysator **B** oder  $[(+)-\text{BINAP}]\text{Rh}^{\oplus}$ . Der Hydroxyester **49** hat als Zwischenprodukt bei der Synthese von Prämonen- sin Bedeutung<sup>[51]</sup>.

## 7. Mechanistische Betrachtungen

Die breite Anwendbarkeit der gezielten Hydrierung legt nahe, daß der Reaktionsablauf allgemeinen Prinzipien folgt. Die meisten zitierten Edukte sind ungesättigte Alkohole. Bei cyclischen Verbindungen erfordert es die beobachtete Seitenselektivität, daß die Hydroxygruppe während der Hydrierung der Doppelbindung an Rhodium oder Iridium gebunden ist. Der einzige direkte Beweis dafür besteht in der NMR-Charakterisierung eines sich von *endo*-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol ableitenden Iridiumkomplexes<sup>[11]</sup>; kationische Alkoholatkomplexe sind besser bekannt<sup>[21, 52]</sup>.

Wie man sich durch Betrachtung der nichtbindenden Wechselwirkungen in den beiden diastereomeren Chelatkomplexen von **32a** (Abb. 8) klarmachen kann, ist die Re-

aktion bei acyclischen Allylalkoholen ohne Ausnahme *anti*-selektiv. Beim Vorläufer der *syn*-Verbindung tritt eine stark störende 1,2-Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe des Substituenten  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$  und dem anderen Substituenten der Doppelbindung auf. Da im *anti*-Vorläufer nur ein Wasserstoffatom mit dem Substituenten wechselwirkt, entsteht dieses Problem nicht. Wenn diese Überlegung zutrifft, müßte die Stereoselektivität durch Torsionswechselwirkungen und nichtbindende Wechselwirkungen im Chelatkomplex zustandekommen, und die Phosphanliganden spielen keine Rolle. Das Ausmaß der durch konformative Unterschiede bedingten Differenzierungen kann recht bedeutend sein; so entspricht die bei  $\alpha$ -(Hydroxyalkyl)acrylaten beobachtete 300 : 1-Stereoselektion einem Unterschied der Freien Enthalpien von 14 kJ/mol zwischen den Übergangszuständen der konkurrierenden Reaktionswege.

Bei einem Modell für die Hydrierung (Abb. 8, unten), bei dem die allylische C–H-Gruppierung der benachbarten Vinylgruppe gegenübersteht (*anti*), beträgt der H–C–C=C-Torsionswinkel  $180^\circ$ . Dies widerspricht Modellen, die den stereochemischen Verlauf der Hydroborierung oder anderer elektrophiler Additionen an Doppelbindungen beschreiben<sup>[53]</sup>. Hier verdeckt die C–H- die C=C-Gruppierung (*syn*), so daß der Torsionswinkel  $0^\circ$  beträgt (Abb. 8, unten). Dieser Befund ist in Einklang mit der theoretisch abgeleiteten<sup>[54]</sup> und spektroskopisch beobachteten<sup>[55]</sup> Konformation des Grundzustands von Allylalkoholen. Die sterischen Aspekte deuten darauf hin, daß die geometrischen Einschränkungen durch die Chelatbildung recht scharf sind und die Edukte dadurch in eine energiereichere Konformation gezwungen werden. Bei metallkatalysierten Epoxidierungen chiraler Allylalkohole ist der Sauerstoff zunächst an Mo, V oder Ti gebunden, bevor die Peroxidübertragung zur Doppelbindung stattfindet<sup>[56]</sup>; das *syn*-Isomer wird in diesem Fall bevorzugt, wenn auch natürlich keine direkte Metall-Olefin-Bindung besteht.

Für einfache Homoallylalkohole, bei denen sich zwischen der Doppelbindung und der C–O-Bindung eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe befindet, erhält man weniger klare Ergebnisse. Der Chelatring ist größer, und jedes diastereomere Chelat kann zwei Konformere bilden. Diese werden als *cisoid* (Abb. 9, **a** und **c**) oder *transoid* (Abb. 9, **b** und **d**) bezeichnet, je nachdem, ob der Torsionswinkel ( $\text{HO}-\text{C}-\text{C}-\text{C}=$ ) im Chelatring etwa  $30^\circ$  oder etwa  $150^\circ$  beträgt. Eine beobachtete 7 : 1-Präferenz wie bei **40** deutet darauf hin, daß die Reaktion hauptsächlich über die *cisoid* Form **a** abläuft. (In **40** ist  $\gamma$  = Phenyl und  $\eta$  = Methyl.) In **a** tritt Wasserstoff als kleinerer Substituent in Homoallylstellung mit der Doppelbindung und insbesondere mit dem Wasserstoffatom  $\alpha$  in Wechselwirkung. In der alternativen *cisoid* Form **c** kommt es zu einer ungünstigen Wechselwirkung des größeren Substituenten  $\eta$  mit dem

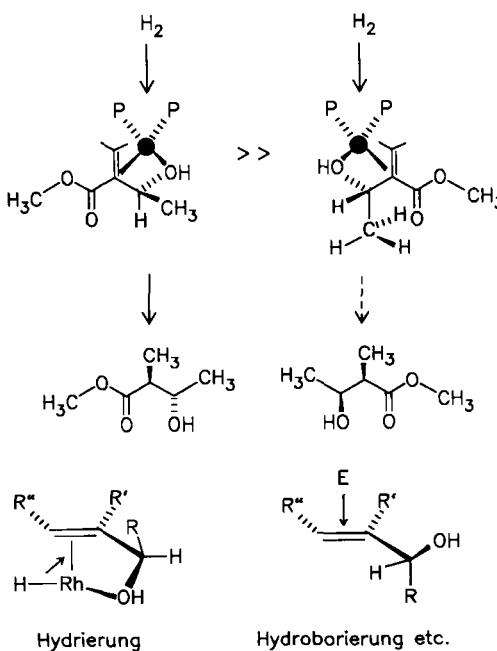


Abb. 8. Ursprung der *anti*-Selektivität bei der Hydrierung von Allylalkoholen (vgl. **32a**). Außerdem wird der stereochemische Verlauf der Hydrierung mit dem anderer elektrophiler Additionen verglichen.

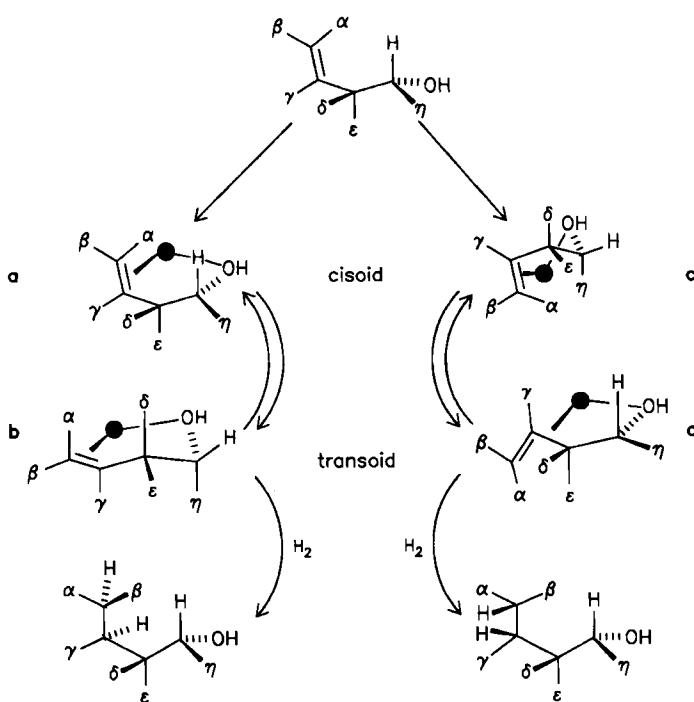


Abb. 9. Reaktionswege für den stereochemischen Verlauf der gezielten Hydrierung von Homoallylalkoholen. Für  $\delta = \epsilon = \text{H}$  ist die cisoid Form **a** bevorzugt. Für  $\alpha$  und  $\delta \neq \text{H}$  sowie  $\alpha$  und  $\epsilon \neq \text{H}$  wird der stereochemische Verlauf durch 1,3-Allyl-Wechselwirkungen bestimmt. Folglich ist bei  $\alpha, \delta \neq \text{H}, \epsilon = \text{H}$  die transoide Form **d** und bei  $\alpha, \epsilon \neq \text{H}, \delta = \text{H}$  die transoide Form **b** bevorzugt.

Wasserstoffatom  $\alpha$ . Mit diesen Überlegungen lässt sich das Verhalten der Bicyclo[2.2.2]octane **12** und **13** mit exo- bzw. endocyclischer Doppelbindung bei der Hydrierung deuten. Das disubstituierte exocyclische Olefin **12** mit starrer transoider Form wird mit dem Katalysator **B** etwas weniger selektiv hydriert als das trisubstituierte endocyclische Olefin **13** mit fixierter cisoider Form.

Wie *Evans* et al. überzeugend gezeigt haben, kann der stereochemische Ablauf der Hydrierung durch die Substituenten  $\delta$  oder  $\epsilon$  (Abb. 9) gesteuert werden. Die Autoren verwendeten nur Verbindungen mit einem Alkylsubstituenten als Gruppe  $\alpha$  oder  $\beta$ ; dadurch ist eine Destabilisierung der cisoiden Chelate **a** (und **c**) zugunsten der transoiden Isomere **b** und **d** zu erwarten<sup>[48]</sup>. Die Reaktion folgt demjenigen Weg, bei dem weniger 1,3-Allylspannung im koordinierten Zwischenprodukt auftritt. Falls  $\alpha$  und  $\delta$  Alkylgruppen sind und  $\epsilon$  ein Wasserstoffatom ist, wird das Chelat **d** bevorzugt, da hier die Wechselwirkung zwischen  $\alpha$  und  $\epsilon$  weniger destabilisierend als die zwischen  $\alpha$  und  $\delta$  wirkt. *Evans* et al. konnten alle ihre Befunde unter Berücksichtigung dieser Punkte korrekt vorhersagen (siehe 43–49 in Tabelle 4 sowie Abb. 7).

Beim kationischen Rhodiumkomplex **B** scheint der katalytische Cyclus zur gezielten Hydrierung unkompliziert zu sein. Obwohl Isomerisierungen konkurrieren können, werden bei Reduktionen mit  $\text{D}_2$  alle Moleküle dideuteriert. Nicht so beim Katalysator **C**! Die Reduktion von Methyl-3-methyl-2-cyclohexencarboxylat **15** mit  $\text{D}_2$  ergab ein Produkt mit einheitlicher Stereochemie, das nach Aussage der  $^1\text{H}$ -,  $^2\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren aus einer Mischung mehrerer Isotopomere bestand. Das  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum des Produkts (Abb. 10) wurde anhand der Kreuzsignale im

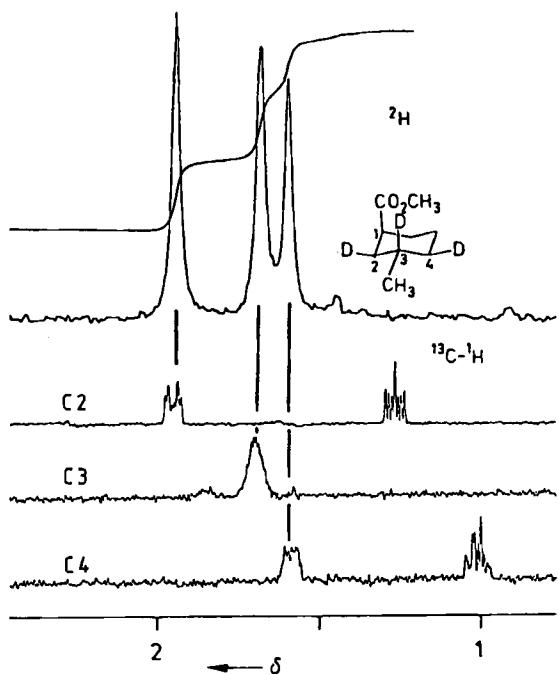


Abb. 10.  $^2\text{H}$ -NMR-Spektrum des Produkts aus Methyl-3-methyl-2-cyclohexencarboxylat **15** und  $\text{D}_2$  bei Verwendung des Katalysators **C**; Vergleich mit den relevanten Schnitten durch das  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ - $^2\text{D}$ -NMR-Korrelationsspektrum des Hydrierungsprodukts von **15**.

zweidimensionalen  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ -NMR-Korrelationsspektrum zugeordnet<sup>[13]</sup>. Demnach ist Deuterium nur an C3 sowie an den äquatorialen Positionen von C2 und C4 eingebaut worden, d. h. ausschließlich *cis* zur Methoxycarbonylgruppe.

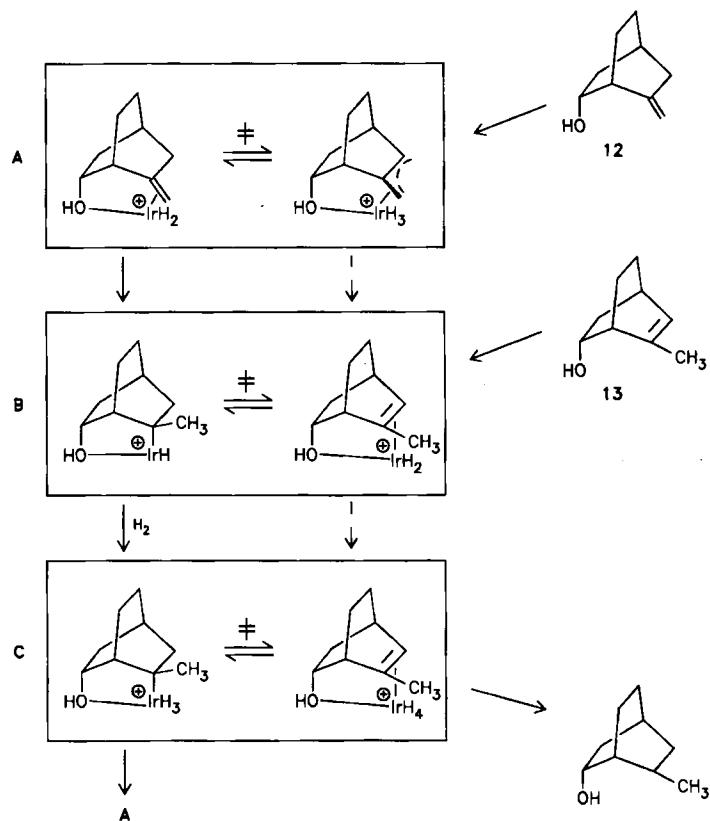


Abb. 11. Ein Reaktionsweg für die gezielte Hydrierung der Bicyclo[2.2.2]octane **12** und **13** in Gegenwart des Katalysators **C**. Dieser Reaktionsweg erklärt die Deuteriumverteilung im Produkt. (Liganden der Übersichtlichkeit halber weggelassen.)

pe. Ein solches Verhalten ist mit Isomerisierungsprozessen während des katalytischen Cyclus der Hydrierung in Einklang, sofern das Substrat am Katalysator gebunden bleibt.

Bei der Reduktion von *endo*-6-Methylenbicyclo[2.2.2]octan-2-ol 12 mit D<sub>2</sub> und dem Katalysator C erscheint Deuterium an der Methylgruppe sowie an 5-*endo*- und 6-Position. Es treten alle möglichen D<sub>0</sub>- bis D<sub>3</sub>-Isotopomere auf, im Mittel erfolgt Dideuterierung. Zur Ableitung eines Mechanismus, der die beobachtete Isotopenverteilung erklärt, wurde das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum, auch mit Computermodellen, analysiert. Jedes Molekül des Edukts muß beim

Durchlaufen des katalytischen Cyclus auf mehr als ein Molekùl D<sub>2</sub> treffen<sup>[56]</sup>. Der in Abbildung 11 dargestellte Reaktionsweg ist mit den experimentellen Daten am besten in Einklang. Neuartig ist die Addition von H<sub>2</sub> an das Chelat-stabilisierte Alkyliridiumhydrid, das bei Raumtemperatur einige Zeit existenzfähig sein kann<sup>[57]</sup>. Kürzlich konnten mehrere Gruppen auch Iridiumtrihydrid-Komplexe isolieren; besonders sei auf die Arbeiten von *Crabtree* und *Lavin* verwiesen<sup>[58]</sup>.

Diese mechanistischen Feinheiten der gezielten Hydrierung sind ohne Isotopenmarkierung nicht erkennbar. Mit ihnen lässt sich z. B. erklären, warum Olefine mit verschieden-

**Tabelle 5. Katalytische Hydrierung cyclischer Allylalkohole und verwandter Verbindungen in Gegenwart von Heterogenkatalysatoren. Lösungsmittel Ethanol (54: Ethylacetat).**

Edukt	syn-Produkt [a]		Bedingungen	Ausb. [%]	Lit.	
51			<b>a</b> , R = nPr	Raney-Ni, 69 bar	96	[63]
			<b>b</b> , R = Ph	Raney-Ni, 69 bar	51	[65]
52			<b>a</b> , R = H	Raney-Ni, 69 bar	98	[65]
			<b>b</b> , R = CH <sub>3</sub>	Raney-Ni Pd/C	91 45	[66] [66]
53				Raney-Ni, 2 bar	90	[67]
54				5% Pt/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 4 bar	92	[68]
55			<b>a</b> , R = CH <sub>2</sub> OH	5% Pd/C	94	[69]
			<b>b</b> , R = CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	5% Pd/C	100	[70]
			<b>c</b> , R = CO <sub>2</sub> K	5% Pd/C	75	[70]
			<b>d</b> , R = CO <sub>2</sub> H	5% Pd/C	26	[70]
			<b>e</b> , R = CO <sub>2</sub> Me	5% Pd/C	9	[70]
56			<b>a</b> , R = CH <sub>2</sub> OH	5% Pd/C	95	[70]
			<b>b</b> , R = CO <sub>2</sub> Na	5% Pd/C	55	[70]
			<b>c</b> , R = CO <sub>2</sub> H	5% Pd/C	18	[70]
			<b>d</b> , R = CO <sub>2</sub> Me	5% Pd/C	15	[70]
57				5% Pd/C	63	[70]
58a						
58b						
59a						
59b						

[a] *syn* bezieht sich auf den addierten Wasserstoff.

denen Torsionswinkeln  $C=C-C-CO$  bereitwillig reduziert werden – man vergleiche z. B. **2a** und **6** (Tabelle 1). Eine Doppelbindungsverschiebung über ein Allyliridiumhydrid oder durch Ir-H-Addition/Eliminierung kann zu Chelat-Zwischenverbindungen mit optimaler Geometrie führen.

## 8. Vergleich von Homogen- und Heterogenkatalyse

Es ist ein genereller Vorteil von Homogenkatalysatoren, daß jeder Ansatz die gleiche Reaktivität aufweist und daß sie nicht vergiftet werden können.

Seit über 30 Jahren ist bekannt, daß polare Gruppen, insbesondere die Hydroxygruppe, den stereochemischen Verlauf katalytischer Hydrierungen in Gegenwart von Metallen beeinflussen können. Da dieses Thema in einem kürzlich erschienenen Buch behandelt wird<sup>[62]</sup>, sollen hier nur die wesentlichsten Punkte beleuchtet werden.

Um optimale Stereoselektivität zu erreichen, ist es bei der Hydrierung in heterogener Phase entscheidend, das richtige Metall, den besten Träger und das geeignete Lösungsmittel zu finden. Häufig ist es dazu erforderlich, diese Parameter zu variieren, was bei früheren Arbeiten recht empirisch geschah. So wird etwa 2-Butylen-1-cyclopentanol **51a** (Tabelle 5) sehr selektiv mit Raney-Nickel in Ethanol reduziert<sup>[63]</sup>, während beim entsprechenden Benzyliden-Derivat **51b** kaum Anzeichen für stereochemische Lenkung durch die Hydroxygruppe auftraten, da die Phenylsubstituenten erfolgreich um Plätze an der Katalysatoroberfläche konkurrierten<sup>[64]</sup>. Ein Vergrößern der Ringe verminderte die Stereoselektivität – bedingt durch die weniger günstige Anordnung von Hydroxygruppe und Doppelbindung<sup>[65]</sup>. Beim analogen Beispiel **52a** mit Cyclopentyliden war die Hydrierung mit Raney-Nickel selektiv. Der verwandte tertiäre Alkohol **52b** jedoch addierte H<sub>2</sub> in Gegenwart von Pd/C auch von der entgegengesetzten Seite<sup>[66]</sup>.

Bei der Reduktion von Cyclohexenolen ist das Beispiel 53 bemerkenswert, da die Hydroxygruppe die Bildung des weniger stabilen Epimers mit axialer Methylgruppe erzwingt<sup>[67]</sup>. *Kishi* et al. fanden, daß Katalysatoren auf Aluminiumoxidträgern bedeutend besser auf die Reaktionslenkung durch die Hydroxygruppe ansprechen<sup>[68]</sup>. Während 54 mit Pd/C hauptsächlich das unerwünschte Stereoisomer bildete, entstanden mit Platin auf Aluminiumoxid 92% des erwünschten Produkts.

Bei einer systematischen Untersuchung über die Steuerung der Heterogenhydrierung wurde die Schlüsselfunktion von Lösungsmittelleffekten gezeigt<sup>[69]</sup>. Die Hydrierung von **55a** in Gegenwart von Pd/C ergab in Hexan 39% *syn*-Isomer. Dieser Anteil ließ sich in Ethanol auf 94% steigern; eine ähnliche Tendenz wurde mit Pt/C beobachtet. Durch Vergleich von Substituenteneffekten unter Standardbedingungen – siehe **55a–e** und **56a–d** – konnte eine Reihe abnehmender Haptophilie gegenüber der Katalysatoroberfläche abgeleitet werden:  $\text{CH}_2\text{NH}_2 > \text{CH}_2\text{OH} > \text{CO}_2\text{M}^\ominus > \text{CO}_2\text{H} > \text{CO}_2\text{Me}^\ominus$ <sup>[70]</sup>. Bei 2-substituierten 7-Methylennorbornanen zeigt nur **57** mit einer  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Gruppe die Andeutung eines lenkenden Effekts.

Abschließend sei noch ein interessantes neueres Beispiel für Diastereoselektivität bei der Hydrierung mit Pd/C in

einem System erwähnt, das in Gegenwart des Katalysators **C** nur zu schlechten stereochemischen Ergebnissen führte.  $\alpha,\beta$ -Ungesättigte Carbonylverbindungen wurden mit einem chiralen Reagens, das sich von Campher ableitet, zu **58** gekuppelt<sup>[71]</sup>. Der Erfolg bei der Hydrierung dieser Amide **58** wird auf die Koordination der SO<sub>2</sub>-Gruppe des Acylsultams an der Metallocberfläche zurückgeführt; sterische Hinderung begünstigt dann eine Übertragung von Wasserstoff auf die  $\alpha$ -re-Seite der Doppelbindung.

## 9. Zusammenfassung

Im Zusammenhang mit der gezielten Hydrierung wurde 1983 noch erklärt, daß "only scattered reports have appeared which suggest the possibility of this kind of control in a hydrogenation reaction"<sup>[12]</sup>. Vier Jahre später kann man ohne Übertreibung sagen, daß die Methode anerkannt ist und besonders einfache Synthesen vielfältiger Verbindungstypen bei hoher und vorhersagbarer Diastereo-selektivität ermöglicht. Abbildung 12 zeigt einige erfolgreiche Varianten.

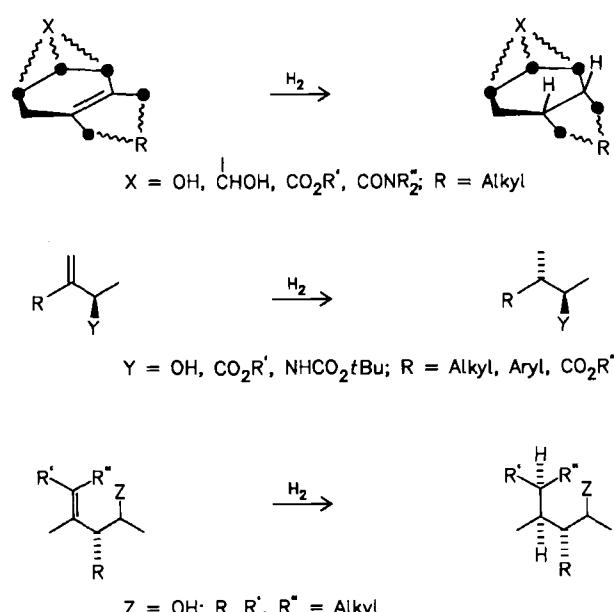


Abb. 12. Teilstrukturen von Edukten, die sich zur gezielten Hydrierung mit kationischen Rhodium- und Iridiumkatalysatoren eignen

*Wir danken dem Scientific and Engineering Research Council für die Unterstützung vieler unserer hier besprochenen Arbeiten. Zur Entwicklung des Projekts haben enthusiastische Mitarbeiter maßgeblich beigetragen; besonders erwähnt seien Dr. Ian Cutting, Mr. Phillip L. Evans, Dr. Stephen A. Hall, Dr. Alun P. James, Mr. Peter Maddox und Dr. Ramachandra Naik. Von Dr. Naik stammen die ersten Beobachtungen, die den Ausgangspunkt der späteren Arbeiten bildeten.*

Eingegangen am 10. Februar,  
veränderte Fassung am 14. Juli 1986 [A 608]  
Übersetzt von Dipl.-Chem. Bernd Bettels, London

- [1] J. Halpern, J. F. Harrod, B. R. James, *J. Am. Chem. Soc.* 83 (1961) 753.  
 [2] F. H. Jardine, *Prog. Inorg. Chem.* 28 (1981) 63, zit. Lit.

- [3] F. H. Jardine, *Prog. Inorg. Chem.* 31 (1984) 265, zit. Lit.
- [4] R. H. Crabtree, H. Felkin, G. E. Morris, *J. Organomet. Chem.* 141 (1977) 205; R. H. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* 12 (1979) 331.
- [5] G. Jeske, H. Lauke, H. Mauermann, H. Schumann, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 8111.
- [6] R. E. Ireland, P. Bey, *Org. Synth.* 53 (1974) 63.
- [7] J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, New York 1985, spez. Kap. 1, 2, 3, 5.
- [8] T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 6429; B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauf, *ibid.* 99 (1977) 5946; M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *ibid.* 99 (1977) 6262.
- [9] A. S. Hussey, Y. Takeuchi, *J. Org. Chem.* 35 (1970) 643; C. Rousseau, M. Evarard, F. Petit, *J. Mol. Catal.* 5 (1978) 163.
- [10] H. W. Thompson, E. McPherson, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 6232.
- [11] R. H. Crabtree, M. W. Davis, *Organometallics* 2 (1983) 681; umfassende Darstellung: R. H. Crabtree, M. W. Davis, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 2655.
- [12] G. Stork, D. E. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 1071.
- [13] S. A. Hall, *D. Phil. Thesis*, Oxford 1985.
- [14] E. J. Corey, T. A. Engler, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 149.
- [15] J. M. Brown, S. A. Hall, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1393.
- [16] A. S. Machado, A. Olesker, S. Castillon, G. Lukacs, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 330.
- [17] D. A. Evans, M. M. Morrissey, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 3866.
- [18] D. A. Evans, M. M. Morrissey, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 4637.
- [19] C. A. Hoeger, W. H. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 268.
- [20] J. M. Brown, S. A. Hall, *Tetrahedron* 41 (1985) 4639.
- [21] Für Ir: R. H. Crabtree, P. C. Demou, D. Eden, J. M. Mihelcic, C. A. Parnell, J. M. Quirk, G. E. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6994; für Rh: J. Halpern, D. P. Riley, A. S. C. Chan, J. J. Pluth, *ibid.* 99 (1977) 8055; J. M. Brown, P. A. Chaloner, A. G. Kent, B. A. Murrer, P. N. Nicholson, D. Parker, P. J. Sidebottom, *J. Organomet. Chem.* 216 (1981) 263.
- [22] J. Auffret, P. Courto, R. Pichon, R. Runin, J. Y. Salaun, *J. Organomet. Chem.* 262 (1984) C19.
- [23] E. M. Arnett, G. Scorrano, *Adv. Phys. Org. Chem.* 13 (1976) 84; J. Hine: *Structural Effects on Equilibria in Organic Chemistry*, Wiley, New York 1975, S. 188, 189.
- [24] J. M. Brown, S. A. Hall, *J. Organomet. Chem.* 285 (1985) 333.
- [25] A. G. Schultz, P. J. McCloskey, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 5905.
- [26] J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3040; A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *ibid.* 102 (1980) 5952.
- [27] A. G. Schultz, P. Sundaraman, M. Macielag, F. P. Lavieri, M. Welch, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 4575.
- [28] M. Nakata, H. Takao, Y. Ikeyama, T. Sakai, K. Tatsuta, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 54 (1981) 1749.
- [29] M. Nakata, H. Enari, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55 (1982) 3283.
- [30] M. Nakata, K. Toshima, T. Kai, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 58 (1985) 3457; ähnlicher Weg zu Erythromycin: M. Kinoshita, M. Arai, N. Ohsawa, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1815.
- [31] J. M. Brown, R. G. Naik, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 348.
- [32] F. R. Hartley, *Chem. Rev.* 73 (1973) 163; vgl. V. Schurig, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 945.
- [33] C. R. Landis, J. Halpern, *J. Organomet. Chem.* 250 (1983) 485.
- [34] S. E. Drewes, N. D. Emslie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1982, 2079; H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.* 95 (1983) 795; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 795; vgl. DBP 2 155 113; *Chem. Abstr.* 77 (1972) 34 174.
- [35] J. M. Brown, I. Cutting, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 578.
- [36] Umfassend diskutiert in den letzten Jahren, zum Beispiel: a) C. H. Heathcock: *Comprehensive Carbanion Chemistry*, Vol. 5B, Elsevier, Amsterdam 1984, S. 177; b) C. H. Heathcock in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, New York 1984, S. 111ff; c) D. A. Evans in [36b], S. 2ff.
- [37] T. C. Smith, *Part II Thesis*, Oxford 1986.
- [38] M. M. Bhagwat, D. Devaprabhakara, *Tetrahedron Lett.* 1972, 1391.
- [39] J. M. Brown, A. P. James, M. Wali, S. Wilkie, unveröffentlicht.
- [40] V. Schurig, unveröffentlichte Arbeiten, zitiert in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Academic Press, New York 1983, Kap. 4.
- [41] Dehydroaminosäuren und -ester: siehe [7]; Enolester: M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 3043; Itaconate: W. C. Christofel, B. D. Vineyard, *ibid.* 101 (1979) 4408; S. Saito, Y. Nakamura, Y. Morita, *Chem. Pharm. Bull.* 33 (1985) 5254, zit. Lit.; Enolphosphonate: T. Hayashi, K. Kinehara, M. Kumada, *ibid.* 22 (1981) 4417.
- [42] J. W. Scott, D. D. Keith, G. Nix, Jr., D. R. Parrish, S. Remington, G. P. Roth, J. M. Townsend, D. Valentine, Jr., R. Yang, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 5086.
- [43] J. M. Brown, I. Cutting, P. L. Evans, P. J. Maddox, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 3307.
- [44] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* 97 (1985) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 1.
- [45] L. Prior, *Part II Thesis*, Oxford 1986.
- [46] D. H. G. Crout, M. Lutstorf, P. J. Morgan, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, M. J. Crimmin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 1175; D. H. G. Crout, M. Lutstorf, P. J. Morgan, *Tetrahedron* 39 (1983) 3457.
- [47] J. M. Brown, A. P. James, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, im Druck.
- [48] D. A. Evans, M. M. Morrissey, R. L. Dow, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 6005.
- [49] D. A. Evans, S. L. Bender, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 799.
- [50] A. Miyashita, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Tetrahedron* 41 (1984) 1245.
- [51] D. A. Evans, M. di Mare, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2476.
- [52] B. R. Stults, R. M. Friedman, K. Koenig, W. S. Knowles, R. B. Gregor, F. W. Lytle, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 3235.
- [53] K. N. Houk, N. G. Rondan, Y.-D. Wu, J. T. Metz, M. N. Paddon-Row, *Tetrahedron* 40 (1984) 2257; A. R. Chamberlin, R. L. Mulholland, Jr., *ibid.* 40 (1984) 2297; I. Fleming, J. J. Lewis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 149; G. J. McGarvey, J. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1435.
- [54] S. D. Kahn, W. J. Hehre, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 3647.
- [55] E. B. Wilson, K. M. Marstokk, H. Mollendal, Z. Smith, N. Carballo, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1951.
- [56] V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6237.
- [57] Vgl. M. Basato, B. Longato, F. Morandini, S. Bresadola, *Inorg. Chem.* 23 (1984) 3972; B. Longato, S. Bresadola, *ibid.* 21 (1982) 168; N. W. Alcock, J. M. Brown, A. E. Derome, A. R. Lucy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 575.
- [58] R. H. Crabtree, M. Lavin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 794; T. M. Gilbert, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3502.
- [59] P. L. Evans, *D. Phil. Thesis*, Oxford 1986.
- [60] F. Bonati, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* 1964, 3156.
- [61] Druckgefäß mit einer Kapazität von 22 mL und 45 mL werden von folgender Firma geliefert: C. W. Cook, Birmingham B1 3DS (UK).
- [62] M. Bartok, J. Czombos, K. Felfoldi, L. Gera, Gy. Gondos, A. Mohnar, F. Notheisz, I. Palinko, Gy. Wittmann, A. G. Zsigmond: *Stereochemistry of Heterogeneous Metal Catalysis*, Wiley, Chichester 1985.
- [63] R. K. Sehgal, R. U. Koenigsberger, T. J. Howard, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 3073.
- [64] R. K. Sehgal, R. U. Koenigsberger, T. J. Howard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1976, 191.
- [65] T. J. Howard, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 83 (1964) 992; *Chem. Ind. (London)* 1963, 1899.
- [66] S. Mitsui, K. Hebiguchi, H. Saito, *Chem. Ind. (London)* 1967, 1746.
- [67] R. D. Stolow, K. Sachdev, *J. Org. Chem.* 36 (1971) 960; S. Mitsui, M. Ito, A. Nanbu, Y. Senda, *J. Catal.* 36 (1975) 119.
- [68] R. Fujimoto, Y. Kishi, J. F. Blount, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7154.
- [69] H. W. Thompson, E. McPherson, B. L. Lences, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 2903.
- [70] H. W. Thompson, J. K. Wong, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 4270.
- [71] W. Oppolzer, R. J. Mills, M. Réglier, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 183.