

Das Isoinversionsprinzip – ein allgemeines Selektionsmodell in der Chemie

Von Helmut Buschmann, Hans-Dieter Scharf*,
Norbert Hoffmann und Peter Esser

Vladimir Prelog und dem Andenken an Horst Pracejus gewidmet

Die Chiralitätsübertragung bei chemischen Reaktionen mit stöchiometrisch oder katalytisch verwendeten chiralen Auxiliaren wird heute häufig und erfolgreich praktiziert. Dagegen fehlt es an praktikablen und dynamischen, d. h. die ganze Reaktionssequenz einschließenden Selektionsmodellen, die eine einfache und zuverlässige Beurteilung, Optimierung und Prognose von Selektivitäten bei asymmetrischen Synthesen ermöglichen. Entweder werden in den Modellen zu stark und einseitig sterische Erfordernisse der speziellen Eduktmoleküle betont, und die Aussagen gehen nicht über die klassischen Vorstellungen der statischen Seitendifferenzierung hinaus, oder es handelt sich um anspruchsvolle theoretische Ansätze, die wegen ihrer inhärenten Randbedingungen und wegen des hohen theoretischen Aufwandes bisher keinen Eingang in die Praxis des Synthesechemikers finden konnten. Durch das *Isoinversionsprinzip*, das auf der Basis der Eyring-Theorie entwickelt werden konnte, ist diese Lücke geschlossen worden. Mit ihm kann der Synthetiker durch wenige Messungen der Temperaturabhängigkeit seiner Selektivitätsparameter die für seinen Reaktionstyp charakteristische Isoinversionstemperatur T_i ermitteln, die ihm dann Aufschluß über Fragen der Optimierung etc. gibt. Der Vorteil der Methode ist, daß sie nicht nur auf Stereoselektivitäten anwendbar ist, sondern auf jede Art von Prozessen, bei denen Selektivität (Regio-, Chemo- etc.) auf mehreren Ebenen einer Reaktionssequenz auftritt, unabhängig davon, ob es sich um Reaktionen des Grundzustandes oder um diabatische Photoprozesse handelt. Daß Selektivität auf mehreren Ebenen einer Reaktionssequenz häufiger ist, als bisher vermutet, zeigt diese Übersicht.

1. Einleitung

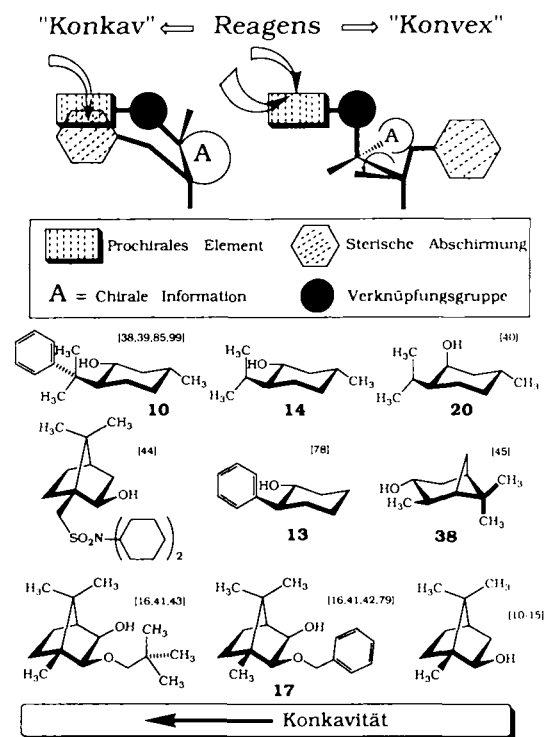
Seit der Entdeckung der molekularen Chiralität im vorigen Jahrhundert^[1-3] waren die Chemiker bemüht, nicht nur durch die Spaltung von Racematen zu reinen Enantiomeren zu gelangen, sondern auch Methoden und Bedingungen zu ersinnen, um chemische Reaktionen asymmetrisch zu steuern^[4,5] und auf diese Weise nur eines der beiden Enantiomere einer Verbindung hauptsächlich oder ausschließlich herzustellen.

Angespornt durch das Ziel, das zunehmende Wissen über Enzymreaktionen zu nutzen, deren Mechanismen zu verstehen und nachzuahmen, und durch die Erkenntnis, daß Enantiomere unterschiedliche physiologische Wirkungen haben können, kam es in den letzten zwanzig Jahren zu einer stürmischen Entwicklung auf dem Gebiet asymmetrischer Reaktionen^[6-8,46].

Heute gehören gute empirische Kenntnisse und daraus hervorgehende modellartige Vorstellungen bei der Übertragung von Chiralität in Grundzustandsreaktionen zum notwendigen Rüstzeug des Synthesechemikers^[6-8]. Gestützt auf die klassischen Arbeiten von Cram et al. (siehe^[6-9]) und Prelog et al. (siehe^[6,8,10-15]) haben Helmchen und Schmierer^[16] mit ihrem „konkav/konvex-Modell“ (Abb. 1) ein qualitatives Arbeitsmodell geschaffen, das auf Einflüssen der Konformation von Eduktmolekülen beruht und inzwischen weltweit als Argumentationshilfe bei der Beurteilung asymmetrischer Synthesen verwendet wird. Es hat zu zahlreichen

Erfolgen bei der Bereitstellung von enantiomerenreinen Bausteinen für die Natur- und Wirkstoffsynthese geführt^[17,18].

In der stöchiometrischen asymmetrischen Synthese beispielsweise wurde seither eine Reihe konkaver sekundärer



[*] Prof. Dr. H.-D. Scharf, Dipl.-Chem. H. Buschmann,
Dipl.-Chem. N. Hoffmann, Dipl.-Chem. P. Esser
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Prof.-Pirlet-Straße 1, W-5100 Aachen

Abb. 1. Schematische Darstellung konkaver und konvexer Reagentien nach Helmchen und Schmierer [16]. Die Abbildung zeigt zudem einige der wichtigsten konkaven sekundären Alkohole, die in der stöchiometrischen asymmetrischen Synthese als chirale Auxiliare verwendet wurden.

Alkohole als chirale Auxiliare erfolgreich eingesetzt; einige besonders häufig verwendete sind in Abbildung 1 zusammengestellt.

Die eigentliche, sehr allgemeine prognostische Aussage dieses Modells ist auf das Eduktmolekül beschränkt und lautet: möglichst hohe Diastereomerenüberschüsse werden erstens mit möglichst sperrigen chiralen Auxiliaren und zweitens mit möglichst tiefen Reaktionstemperaturen, bei denen die meist energiereichere konkave Konformation für eine möglichst perfekte Seitendifferenzierung eingefroren ist, erzielt.

Weniger ertragreich für den Praktiker erwiesen sich bisher Versuche, quantitative Modelle für die Stereodifferenzierung aufzustellen. Hier sind die Arbeiten von *Izumi* et al.^[18, 19] und *Salem* (siehe^[18, 26-4a, 26-8]) sowie die Ansätze auf der Basis der freien Reaktionsenthalpie von *Ugi* und *Ruch* (siehe^[18, 20-24]) sowie *Fukui*^[25] zu nennen, die Lösungswege in dieser Richtung aufzeigten.

Berichte über die erfolgreiche diastereoselektive Steuerung von photochemischen Reaktionen erschienen erst in den letzten zwölf Jahren^[26-33]. Sie erweiterten das Spektrum der Synthesemöglichkeiten in vieler Hinsicht, und es waren besonders die detaillierten Untersuchungen über die Temperaturabhängigkeit der Selektivität in der Paternò-Büchi-Reaktion^[34-36], die zur Entdeckung des Isoinversionsprinzips^[37] führten. Dieses Prinzip enthält das Helmchen-Schmierer-Modell als Grenzfall. Es ist ein dynamisches Modell, das *alle* Reaktionskomponenten in die Planung und Optimierung von Selektionsschritten einbezieht. Es beurteilt sowohl die Leistungsfähigkeit von Auxiliaren und Katalysatoren als auch die Eignung von Substraten und dient darüber hinaus zur Überprüfung von Mechanismen. Es ist überall dort anwendbar, wo Selektivität auf zwei- oder mehr aufeinanderfolgenden Reaktionsebenen eine Rolle spielt, was, wie diese Übersicht zeigen soll, bei den verschiedenartigsten Reaktionen der Fall ist.

2. Asymmetrische Steuerung der Paternò-Büchi-Reaktion

Asymmetrische Induktionen bei [2 + 2]-Cycloadditionen sind mehrfach beschrieben worden^[31, 47]. Das erste Beispiel einer photochemischen diastereoselektiven Hetero-[2 + 2]-Cycloaddition stammt von *Gotthardt* und *Lenz*^[32b], die auf diese Weise diastereomere Thietane herstellten. Die Autoren machten sich hierbei die Tatsache zunutze, daß ihr Eduktmolekül Xanthion **1** wellenlängenabhängig selektiv in den Singulett- oder in den Triplettzustand angeregt werden kann.

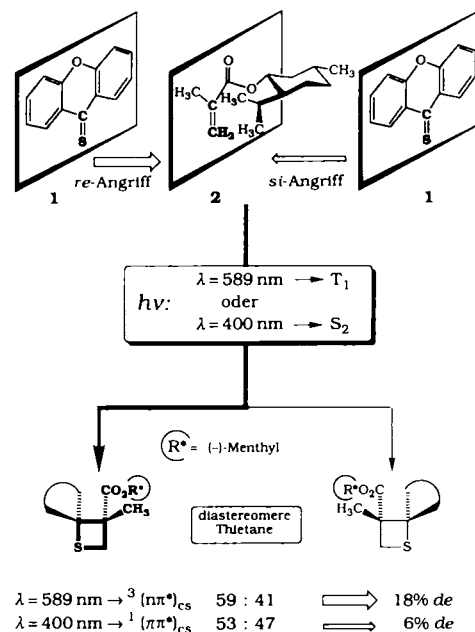


Abb. 2. Die photochemisch induzierte diastereoselektive Thietanbildung nach *Gotthardt* und *Lenz* [32 b].



Hans-Dieter Scharf, geboren 1930 in Leipzig, studierte von 1949 bis 1950 Chemie an der Universität Leipzig und nahm dieses Studium 1954 an der Universität Bonn wieder auf. Nach seiner Promotion 1960 bei F. Korte über die *Ipatiev-Reaktion* arbeitete er bis 1966 zuerst als Forschungsschemiker, später als Leiter der Gruppe Fundamental Research bei der Shell-Grundlagenforschung GmbH in Birlinghoven bei Bonn. Von 1966 bis 1968 fertigte er an der Universität Bonn seine Habilitation über das Thema „Photochemische [2 + 2]-Cycloadditionen“ an. Ab 1968 war er zunächst als wissenschaftlicher Rat und Professor für Physikalisch-Organische Chemie an der Technischen Hochschule Aachen tätig. Nachdem er mehrere Rufe an andere Orte abgelehnt hatte, wurde er 1972 zum ordentlichen Professor und Direktor des Instituts für Organische Chemie ernannt. Seine Forschungsschwerpunkte sind Photochemie, Chiralitätsinduktion bei photochemischen und Grundzustandsreaktionen, Verwendung solarer Photonen in der Photochemie und zur Energiespeicherung, Synthesen bicyclischer Acetalpheromone von Schädlingen sowie von Desoxyzuckern und deren Einsatz in der Partialsynthese von Antibiotica.

Helmut Buschmann, geboren 1960 in Kaldenkirchen, von 1980 bis 1987 Chemiestudium an der Technischen Hochschule Aachen, beendet zur Zeit seine Promotion.

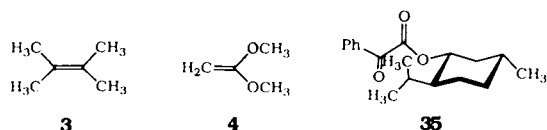
Peter Esser, geboren 1963 in Jülich, von 1983 bis 1989 Chemiestudium an der Technischen Hochschule Aachen, seitdem Arbeit an der Promotion.

Norbert Hoffmann, geboren 1960 in Kessfeld, von 1979 bis 1986 Chemiestudium an der Technischen Hochschule Aachen, beendet zur Zeit seine Promotion.

Die chirale Information liefert hier der Menthylrest im Methacrylsäureester **2**, der als olefinischer Partner fungiert (Abb. 2).

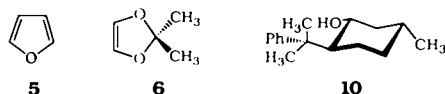
Zwar waren die erreichten *de*-Werte sehr niedrig, dennoch waren diese Versuche sehr wichtig, da sich herausstellte, daß der Singulett- und der Triplettreaktionskanal unterschiedliche Diastereomerenüberschüsse erzeugten, und zwar der Triplett- höhere als der Singulett-, ein unerwartetes Ergebnis, da der Triplettreaktionskanal eine konformativ recht flexible Diradikal-Zwischenstufe umfaßt.

Ebenfalls 1979 berichteten diese Autoren über eine „ungewöhnlich hohe asymmetrische Induktion“ bei der photochemischen Oxetanbildung aus Menthylphenylglyoxylat **35** und Tetramethylethylen **3** oder Ketenacetal **4**. Die Diastereomerenüberschüsse betrugen 37 bzw. 53% [32a].



Über eine weitere diastereoselektive Steuerung der Oxetanbildung im Sinne einer Paternò-Büchi-Reaktion berichteten dann 1982 Jarosz und Zamojski^[48, 49], die mit chiralen Alkoholen veresterte Glyoxylsäure-Derivate mit Furan **5** umsetzten. Die Diastereomerenüberschüsse betrugen jedoch nur 2 bis 7% [30].

Kurze Zeit später konnten wir zeigen, daß bei der Umsetzung von optisch aktiven Phenylglyoxylaten mit elektronenreichen cyclischen Olefinen wie 2,2-Dimethyldioxol **6** oder **5** und mit 8-Phenylmenthol **10** als chiraalem Auxiliar vollständige Induktion bei der photochemischen Oxetanbildung er-



reicht werden kann^[50, 51]. Inzwischen sind eine Reihe photochemischer [2 + 2]-Cycloadditionen beschrieben worden, bei denen durch chirale Induktion mittlere bis sehr gute Diastereomerenüberschüsse erzielt werden konnten^[52 - 55, 282].

2.1. Untersuchungen über den Mechanismus der Stereoselektion

Die systematischen Untersuchungen über den Mechanismus der Stereoselektion bei der diastereoselektiv gesteuerten Paternò-Büchi-Reaktion ergaben, daß der *de*-Wert des Oxetanproduktgemisches eine empfindliche mechanistische Sonde ist, die selbst geringfügige strukturelle Änderungen der Reaktanten sowie kleinste Variationen der Versuchsbedingungen erkennen läßt^[34 - 37, 56 - 58]. Die Addition ³(nπ)*-angeregter chiraler α-Ketoester des Typs **7** an elektronenreiche Olefine im Sinne der Bruttoreaktion (1) führt, wie wir zeigen konnten, in hohen chemischen Ausbeuten zu den diastereomeren Oxetanen **8** und **8'**^[48 - 50].

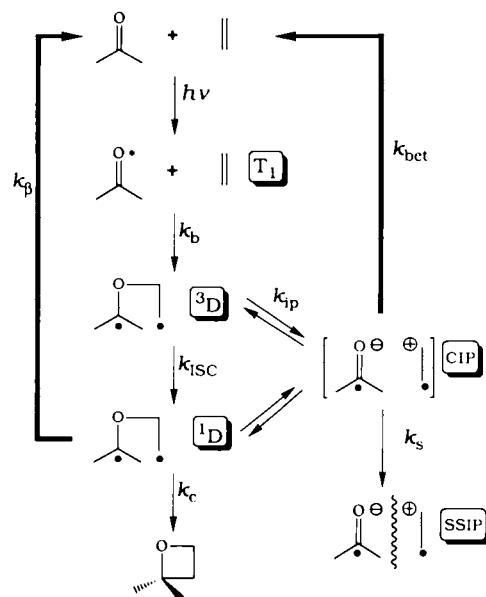
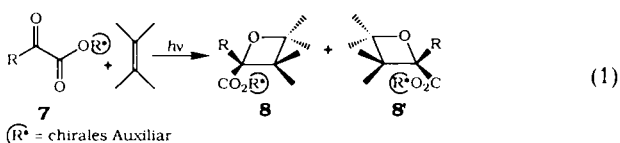


Abb. 3. Mechanismus der photochemischen Oxetanbildung nach Peters und Freilich [66]. Nach Anregung des Ketons in den ersten angeregten Singulettzustand folgt ein schneller Intersystem-Crossing-Schritt in den energieärmsten Triplettzustand (T_1). Das angeregte Keton greift ein elektrisches Olefin unter Bildung eines 1,4-Diradikal-Triplettzustands (3D) an (k_b), ohne daß ein denkbarer Charge-Transfer-Komplex mit nachfolgender Exciplex-Bildung berücksichtigt wird. Bevor die Ringbildung zum Oxetan (k_c) oder eine Retrosplaltung unter Verlust der Anregungsenergie zum Grundzustandsketon und Olefin (k_p) erfolgen kann, muß durch Intersystem-Crossing (k_{isc}) die 1,4-Diradikal-Spezies (3D) in den Singulettzustand (1D) übergehen. Ausgehend vom Triplett-Diradikal kann jedoch auch durch heterolytische Spaltung (k_{ip}) ein Kontaktionenpaar (CIP) und daraus das Singulett-Diradikal gebildet werden. Alternativ kann das Kontaktionenpaar durch das Lösungsmittel in ein Solvens-separiertes Ionenpaar (SSIP) überführt werden (k_s) oder durch einen erneuten gegenläufigen Ladungstransfer (k_{bet}) in das Grundzustandsketon und das Olefin zerfallen.

Die im Jahre 1909 erstmals von Paternò und Chieffi^[59] beschriebene, später von Büchi et al.^[60], Caldwell et al.^[61], Turro et al.^[62, 63] und Wagner^[64] sowie in neuerer Zeit von Peters und Freilich^[65, 66] eingehend studierte Reaktion gehört hinsichtlich ihres Mechanismus zu den am besten verstandenen Photoreaktionen überhaupt und ist außerdem von großer präparativer Bedeutung^[67 - 69]. So läßt das von Peters et al.^[66] geprägte und in Abbildung 3 wiedergegebene Schema für die photochemische Oxetanbildung den heute weitgehend anerkannten Mechanismus zusammen, wobei die Gewichtung der postulierten Intermediate wesentlich durch die elektronische und sterische Natur der Substrate bestimmt wird.

In der Literatur wird häufig die Bildung eines Exciplexes aus dem Olefin und der T_1 -angeregten Carbonylverbindung postuliert^[67]. Indirekte Hinweise auf die Existenz eines derartigen Exciplexes existieren zwar^[62, 67], ein direkter Nachweis liegt bislang jedoch nicht vor^[70, 100]. Nach Dissipation eines großen Teils der Anregungsenergie entsteht ein 1,4-Diradikal-Intermediat^[86], das durch Abfangreaktionen^[71] und Transientenanalytik^[65, 66] nachgewiesen wurde. Das 1,4-Diradikal hat zwei Möglichkeiten zur Weiterreaktion: entweder Bindungsbildung zum Oxetan oder Bindungsspaltung unter Rückbildung der Edukte (Retrosplaltung). In der untersuchten Modellreaktion (1) ergaben sich hohe chemische Ausbeuten, ohne daß Nebenprodukte beobachtet wurden. Die Stereoselektion dieser Reaktion wird durch das chirale Auxiliar (R^*)^[34, 56, 57, 72 - 74], den olefinischen Partner^[50, 72, 74], den Substituenten (R) des α-Ketoesters^[36, 50] und die Reaktionsbedingungen (Temperatur^[34 - 37, 54, 56], Lösungsmittel, Metall-Ionen-Zusätze^[75]) determiniert.

Setzt man cyclische elektronenreiche Olefine des Typs **9** mit chiralen α -Ketoestern gemäß (1) um, so werden die diastereomeren bicyclischen Oxetane in der Regel *endo*-selektiv bezogen auf den Substituenten \textcircled{R} des α -Ketoesters gebildet^[51, 74] (siehe **31** und **31'** in Abb. 4).



Bestrahlungsdauer und Reaktionsgeschwindigkeit haben keinen Einfluß auf das Verhältnis der Diastereomere^[74]. Lichtinduzierte Folgereaktionen, Isomerisierungen sowie photolytische Spaltungen der Produkte treten unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht auf^[74]. Die Konzentration von Carbonyl- und Olefin-Komponente konnte in weiten Grenzen variiert werden, ohne daß sich der *de*-Wert änderte^[74]. Der Einfluß der Spinmultiplizität der angeregten Carbonylkomponente ließ sich mit Reaktion (1) nicht studieren, da die Oxetanbildung ausschließlich aus dem Carbonyl-Triplettzustand heraus über 1,4-Diradikal-Zwischenstufen erfolgt^[62].

2.1.1. Der Einfluß des Auxiliars

Tabelle 1 zeigt exemplarisch den Einfluß des chiralen Auxiliars auf das Ausmaß der Diastereoselektion. Die chiralen Phenylglyoxylate **7** wurden mit **6** als olefinischem Partner bei Raumtemperatur umgesetzt und die Diastereomerenüberschüsse in Abhängigkeit vom chiralen Auxiliar ¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt^[76].

Tabelle 1. Der Einfluß des chiralen Auxiliars in der photochemischen Bildung von Oxetanen aus **7** und **6** auf den *de*-Wert. Die *de*-Werte wurden aus den ¹³C-NMR-Spektren bestimmt [76].

Nr.	$\textcircled{R^*}\text{-OH}$	\textcircled{R}	<i>de</i> (%)	Lit.
1		H (14)	58	[51]
2		CH3 (11)	90	[74]
3		nBu	92	[74]
4		C6H5 (10)	> 96	[51, 74]
5		H (20)	26	[74]
6		C6H5 (21)	86	[74]
7		H (18)	22	[74]
8		H	20	[74]
9		CH3 (18)	42	[74]
10		nPr	44	[74]
11		iPr (10)	58	[74]
12		tBu (12)	92	[74]
13		C6H5 (13)	56	[74]
14		cyclo-C6H11	49	[74]
15		C6H5-CH2 (39)	48	[74]
16		C6H5-C6H4 (18)	42	[74]
17		CH3	26	[74]
18		tBu	91	[74]
19		H (37)	60	[74]
20		tBu	67	[74]
21		C6H5-CH2 (17)	16	[74]

Bei Verwendung von **10** wird vollständige Induktion beobachtet^[51]. Beim Methylderivat **11** ist die Induktion nur unwesentlich geringer^[74]. Damit sind vermutete elektronische Wechselwirkungen des Phenylringes mit der Estercarbonylfunktion (π, π -Wechselwirkung^[77]), wie sie für einige Grundzustandsreaktionen postuliert werden, ohne entscheidenden Einfluß auf den Verlauf dieser diastereoselektiven Reaktion. **12**, das im Unterschied zu **11** in 1-Position unsubstituiert ist, weist das gleiche Induktionspotential wie **11** auf^[74]. Mit *trans*-2-Phenylcyclohexanol **13**, das als streng konkaver Ersatz für **10** in einer Reihe von Grundzustandsreaktionen erfolgreich angewendet worden ist^[78], wird nur ein Diastereomerenüberschuß von 56% erzielt – ein Wert, der dem mit Menthol **14** erreichbaren ähnelt^[74]. Bei Vergrößerung der sterisch abschirmenden Gruppe durch Einführung eines zweiten Phenylringes, *trans*-2-(*p*-Biphenyl)cyclohexanol **15**, wird sogar eine deutliche Verringerung des *de*-Wertes auf 42% beobachtet. Dieser Wert wird auch mit dem einfachen *trans*-2-Methylcyclohexanol **16** erreicht, von dem man eigentlich überhaupt keine seitendifferenzierende Abschirmung im Sinne des statischen konkav/konvex-Modells (Abb. 1) erwartet.

Auxiliare des Bornan-Typs wie das allgemein als hochkonkav angesehene *exo*-2-Benzoyloxy-*exo*-3-bornanol **17**^[16, 41, 42, 79], das sich in vielen Grundzustandsreaktionen als wirkungsvoller Induktor bewährt hat, ergeben in der untersuchten Paternò-Büchi-Reaktion nur *de*-Werte < 30%.

Die konfigurationsisomeren Auxiliare des Mentholtyps (Systeme Nr. 1, 5, 7, 8 in Tabelle 1) lassen den erheblichen Einfluß der Methylgruppe in 1-Position auf die Stereoselektion erkennen.

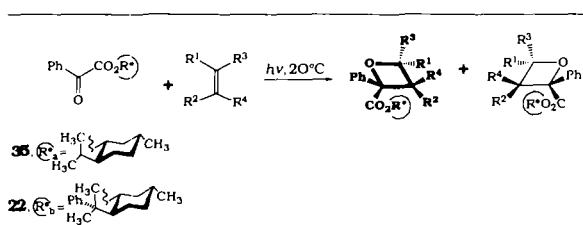
Bei Isomenthol **18** (Nr. 7) mit der Methylgruppe in axialer Position ist das Induktionspotential deutlich kleiner, obwohl diese Methylgruppe nach dem einfachen Abschirmungsmodell keinen Einfluß auf die Seitendifferenzierung haben sollte^[74]. Die Methylgruppe in äquatorialer Lage hat dagegen keinen signifikanten Einfluß auf die Stereoselektion, wie ein Vergleich der *de*-Werte von Menthol **14** (Nr. 1) und *trans*-2-Isopropylcyclohexanol **19** sowie von 8-Methylmenthol **11** und *trans*-2-*tert*-Butylcyclohexanol **12** erkennen läßt. Bei Auxiliaren vom Typ des Neomenthols **20** (Nr. 5) ist die Stereoselektion ebenfalls geringer als bei Alkoholen mit dem Substitutionsmuster von Menthol **14**, allerdings ist die Abnahme nicht so stark wie die durch eine axiale Methylgruppe in 1-Position verursachte. Außerdem läßt sich mit Auxiliaren vom Typ **20** die zu der des entsprechenden Menthol-Derivats entgegengesetzte chirale Information nutzen, so daß in der Literatur das leicht zugängliche (+)-8-Phenylneomenthol **21**^[80] als Substitut für schwerer zugängliches (+)-8-Phenylmenthol *ent*-**10**^[85] diskutiert wird.

An diesen wenigen Beispielen ist zu erkennen, daß die Fähigkeit des statischen konkav/konvex-Modells (Abb. 1), das nur sterische Effekte berücksichtigt, zu Voraussagen gering ist und es die beobachteten Effekte gar nicht oder nur sehr unvollständig erklärt.

2.1.2. Der Einfluß der olefinischen Komponente

Tabelle 2 zeigt die *de*-Werte der Umsetzungen der Phenylglyoxylate von Menthol, **35**, und 8-Phenylmenthol, **22** mit einer Reihe von Olefinen. Außerordentlich hohe Diastereomerenüberschüsse werden in allen Fällen mit **22** beobachtet,

Tabelle 2. Der Einfluß der olefinischen Komponente in der photochemischen Bildung von Oxetanen aus den Phenylglyoxylaten **22** und **35** auf den *de*-Wert. Als chirale Auxiliare wurden **14** und **10** eingesetzt. Das im Überschuß entstehende Oxetan ist in der Reaktionsgleichung fett gezeichnet und in der Tabelle jeweils formelmäßig wiedergegeben.



Nr.	Olefin	Oxetan	R^a	R^b	Lit.
1	23 , R = H		48	90	[74]
2	6 , R = CH ₃		58	> 96	[51]
3	25 , R = θ Pr		29	90	[73,75]
4	24 , R = C ₆ H ₅		51	90	[74]
5	5		58	> 96	[50]
6	36		59	> 96	[74]
7a	32		50	1	96 [50]
7b	32		33	2	96 [50]
8	33		34		96 [50]
9			42		92 [50]
10	3		54		90 [50]
11a	4		41	5	90 [34,50]
11b	4		28	1	76 [34,50]
12	29		25		83 [34,50]
13a	13a		68	1	> 95 [58]
13b	13b		46	2	> 95 [58]
14a	26		30	8	10 [81]
14b	27		1	1	[81]

während die Verwendung von **14** als chiraalem Auxiliär (**35**) in Abhängigkeit von der Struktur des Olefins unter sonst gleichen Bedingungen eine erhebliche Streuung der *de*-Werte ergibt^[98].

Bemerkenswert ist beispielsweise der Einfluß der Substituenten R in 2-Position der Dioxole auf den Selektionsprozeß, der durch rein sterische Effekte nicht zu erklären ist. Hier führt das Dimethylderivat **6** für beide Auxiliare zu den höchsten Diastereomerenüberschüssen. Die Dioxole **23** und **24** ergeben etwas geringere *de*-Werte, und das Diisopropylderivat **25** führt mit **35** nur noch zu einem *de*-Wert von 29%. Mit cyclischen Olefinen verläuft die Photooxetanbildung in der Regel streng *endo*-Phenyl-selektiv. Lediglich beim Einsatz des Imidazol-Derivates **26**^[284] wird in geringer Menge das entsprechende *exo*-Produkt **27** nachgewiesen^[81].

Beim Ketenacetal **4**, einem nichtcyclischen C_{2v}-symmetrischen Olefin mit parallel zur Doppelbindung liegender C₂-Achse entsteht bei der Bildung der 1,4-Diradikal-Zwischenstufe kein neues Chiralitätszentrum (**28** und **28'** in Abb. 4).

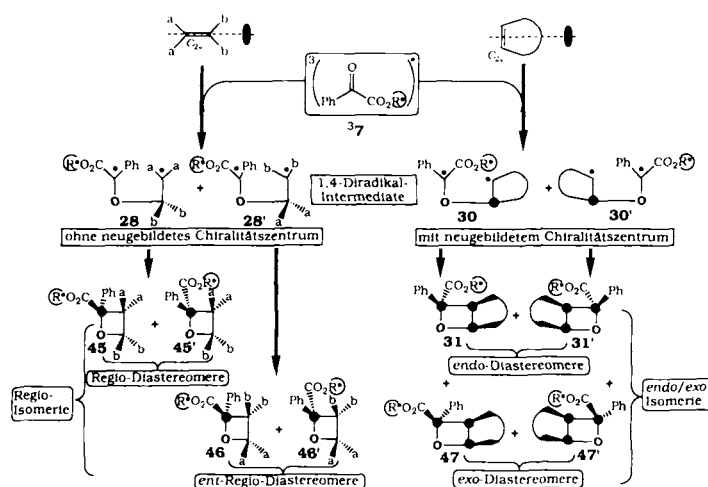


Abb. 4. Die Bildung von diastereo-, regio- und *exo,endo*-isomeren Oxetanen durch Umsetzung chiraler Phenylglyoxylate **7** mit C₂-symmetrischen Olefinen, die eine C₂-Achse parallel oder senkrecht zur Doppelbindung aufweisen (● symbolisiert ein neugebildetes Chiralitätszentrum).

Hier führt die diastereoselektive Oxetanbildung zu einer zusätzlichen Regioisomerie^[82, 94], die bei Verwendung von symmetrischen, tetrasubstituierten Olefinen wie Tetraethoxyethylen **29** und Tetramethylethylen **3** eliminiert wird.

Cyclische, C_{2v}-symmetrische Olefine mit zur Doppelbindung senkrecht verlaufender C₂-Achse bilden schon in der 1,4-Diradikal-Zwischenstufe ein neues Chiralitätszentrum (**30** und **30'** in Abb. 4). Durch dieses Chiralitätszentrum werden alle weiteren Chiralitätszentren aufgrund der *endo*-Phenyl-Selektivität der Oxetanbildungsreaktion (1) festgelegt. Eine Ausnahme macht – wie schon erwähnt – das Olefin **26**, das auch zu Oxetanen mit *exo*-Phenylgruppe (**27** und **27'**) führt.

Abbildung 4 zeigt schematisch die Möglichkeiten der Bildung von *endo/exo*-, regio- und diastereomeren Produkten^[82] in Reaktion (1), wenn symmetrisch substituierte Olefine mit einer C₂-Achse parallel oder senkrecht zur Doppelbindung verwendet werden.

Furan **5** ist ein cyclisches Olefin mit einer C₂-Achse außerhalb der Doppelbindungen, mit dem in der Diradikal-Zwischenstufe ebenfalls ein neues Chiralitätszentrum generiert wird. An Phenylglyoxylate sperriger Alkohole addiert sich **5**

regioselektiv zu den diastereomeren bicyclischen Oxetanen **31** und **31'**^[48–50, 69].

2-Methylfuran **32** ist ein cyclisches Olefin ohne C_2 -Symmetrieelement, das regioisomere Oxetane bildet. Beim strukturanalogen 1-Methylcyclopentadien **33** wird nur ein regioisomeres Diastereomerenpaar mit der Struktur **34** nachgewiesen^[50].

2.1.3. Der Einfluß des Glyoxylsäurerestes (R)

Um den Einfluß dieses Restes (R) auf die Diastereoselektivität zu untersuchen, setzten wir unterschiedlich substituierte α -Ketoester von **14** und **10** mit **5** um. Tabelle 3 zeigt, daß die Diastereoselektivität erheblich vom Substituenten (R) gesteuert wird^[36]. Die Diastereomerenüberschüsse schwanken zwischen 7 und 60% im Fall von Menthol **14** sowie zwischen 12% und vollständiger Induktion bei Verwendung von 8-Phenylmenthol **10**.

Tabelle 3. Der Einfluß des Substituenten (R) im α -Ketoester-Fragment in der photochemischen Oxetanbildung nach Gleichung (1) auf den *de*-Wert. Hierzu wurden Menthyl- und Phenylmenthylphenylglyoxylate mit Furan **5** bei 20 oder -23°C umgesetzt. Das im Überschuß entstehende Oxetan ist in der Reaktionsgleichung fett gezeichnet.

Nr.	(R)	R ^a	R ^b	<i>de</i> (%)	<i>T</i> (°C)	Lit.
1	H	7	12	20	[73]	
2	CH ₃	6	21	20	[50]	
3	<i>i</i> Bu	36	60	20	[36, 50]	
4	<i>i</i> Bu	58	96	20	[36, 50]	
5	cyclo-C ₆ H ₁₁	48	-	-23	[36]	
6	cyclo-C ₆ H ₉	47	-	-23	[36]	
7		64	94	20	[36]	
8	C ₆ H ₅	58	> 96	20	[51]	
9	C ₆ H ₅	60.2	-	-23	[36]	
10	<i>p</i> -H ₃ CO-C ₆ H ₄	61.9	-	-23	[36]	
11	<i>p</i> -C ₆ H ₄ F	58.2	-	-23	[36]	
12	<i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl	57.4	-	-23	[36]	
13	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	47.9	-	-23	[36]	
14	<i>p</i> - <i>i</i> Bu-C ₆ H ₄	62.3	-	-23	[36]	
15	(H ₃ C) ₂ N-C ₆ H ₄	keine Reaktion	20	[36]		
16	C ₆ H ₅ -CH=CH	keine Reaktion [a]	20	[73]		

[a] Mit 2,2-Diisopropyl-1,3-dioxol **25** als olefinischem Partner werden jedoch in 95% Ausbeute Oxetane gebildet [73].

Die Paternò-Büchi-Reaktion ist eine diabatische Photoreaktion, d. h. es muß nach Anregung der Carbonylkomponente vor der Bildung der 1,4-Diradikal-Intermediate ein großer Teil der absorbierten Photonenenergie dissipiert werden. Auf das Ausmaß der Energiedissipation hat nun aber der Substituent (R) einen entscheidenden Einfluß. Als besonders wirkungsvolles Strukturelement hat sich neben der Phenyl- (Nr. 8) und der 2-Thienylgruppe (Nr. 7) die *tert*-Butylgruppe erwiesen (Nr. 4). In allen diesen Fällen konnte mit **10** vollständige Induktion beobachtet werden, während mit den Glyoxylaten ((R) = H, Nr. 1) nur niedrige *de*-Werte zu erzielen waren^[36, 50].

Um Hinweise darauf zu erhalten, inwieweit die Wirkung des Substituenten (R) im Selektionsprozeß auf elektronischen und/oder sterischen Effekten beruht, haben wir mehrere *para*-substituierte Phenylglyoxylate in der Paternò-Büchi-Reaktion mit **5** umgesetzt (Tabelle 3, Nr. 10–15) und die erzielten *de*-Werte zu den σ_p -Werten der Substituenten in der Hammett-Gleichung (2)^[83] korreliert.

$$\lg(k/k_0) = \sigma_p \quad (2)$$

Aus der gefundenen linearen Abhängigkeit ($\rho = -0.176 \pm 0.051$, Korrelationskoeffizient = 0.99, $T = -23^\circ\text{C}$)^[84] läßt sich schließen, daß der Einfluß des Substituenten (R) offensichtlich überwiegend elektronischer Natur ist^[83b] und daß ein einheitlicher Mechanismus vorliegt. Eine Korrelation zu den Werten für Direkt-Konjugation, σ^+ und σ^- , besteht nicht, was darauf hinweist, daß rein ionische Zwischenstufen wahrscheinlich nicht von Bedeutung sind, obwohl eine geringe Abhängigkeit des *de*-Wertes von der Polarität des Lösungsmittels besteht^[75]. Aufgrund dieser Befunde lassen sich Vermutungen, nach welchen der Substituent (R) einen rein sterischen Einfluß auf die Diastereoselektivität ausübt^[50], nicht bestätigen. Für die *de*-Werte bei den alkylsubstituierten α -Ketosäurederivaten (Tabelle 3, Nr. 2–6) besteht eine Abhängigkeit vom Ionisationspotential dieser Alkylsubstituenten, was als ein weiteres Indiz für die Wirksamkeit elektronischer Effekte bei der Stereoselektion durch (R) gedeutet werden kann. Dies ist ein Argument dafür, daß die Selektion in der Paternò-Büchi-Reaktion grundzustandsnah erfolgt.

2.1.4. Der Einfluß der Reaktionstemperatur

Der Einfluß der Reaktionstemperatur auf die Selektivität von photochemischen Prozessen ist bisher nur an wenigen Beispielen untersucht worden^[54, 87]. Erste Beobachtungen der Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektion machten wir bei der Umsetzung von Menthylphenylglyoxylat **35** mit Tetramethylethylen **3** und Ketenacetal **4** (Tabelle 2), also mit C_{2v} -symmetrischen Olefinen, die eine C_2 -Achse parallel zur Doppelbindung aufweisen^[34]. Dabei wurde entsprechend dem modifizierten Eyring-Ansatz^[88] nach Gleichung (3a) eine lineare Abhängigkeit des $\ln(P)$ -Wertes von der reziproken Temperatur gefunden. P ist gemäß Gleichung (3b) definiert. Dabei stehen k und k' für die Bruttogeschwindig-

$$\ln(P) = -\frac{\Delta\Delta H^\ddagger}{R} \frac{1}{T} + \frac{\Delta\Delta S^\ddagger}{R} \quad (3a)$$

$$P = \frac{k(\text{Überschuß-Oxetan})}{k'(\text{Unterschluß-Oxetan})} = \frac{I(\text{Überschuß-Oxetan})}{I'(\text{Unterschluß-Oxetan})} \quad (3b)$$

keitskonstanten der Bildung der diastereo- oder regioisomeren Oxetane nach Gleichung (1) sowie I und I' für die Intensitäten ausgewählter ^{13}C -NMR-Signale des diastereo- oder regioisomeren Produktgemisches^[76].

Abbildung 5 zeigt die Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektion in Form des entsprechenden Eyring-Diagramms^[36]. Bereits bei diesen frühen Untersuchungen wurde gefunden^[50], daß die Reaktionstemperatur keinen einheitlichen Einfluß auf die Diastereoselektion der photochemischen Oxetanbildung (1) hat. Mit sinkender Temperatur wurde nicht immer eine Zunahme des *de*-Wertes beobachtet, sondern entgegen der vorherrschenden Meinung tritt auch eine Abnahme oder eine Konstanz des Diastereomerenüberschusses auf.

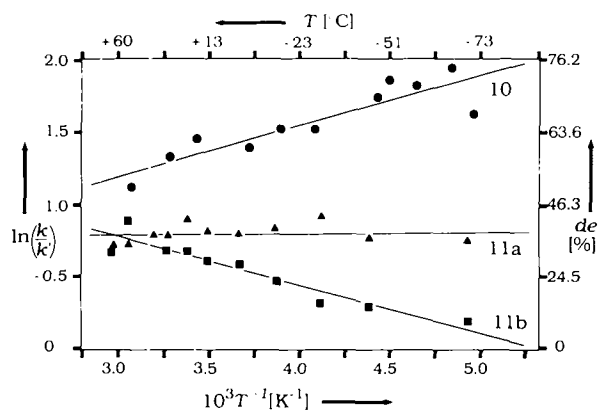


Abb. 5. Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektion bei der Umsetzung von Menthylphenylglyoxylat **35** mit Tetramethylethylen **3** und Ketenacetal **4** (Systeme Nr. 10, 11a und 11b aus Tabelle 2).

Darüber hinaus wurde eine Iselektivitätsbeziehung festgestellt, wie sie bereits von *Pracejus*^[91] und später auch von *Giese et al.*^[92], der die temperaturabhängige Selektivität von Carben- und einfachen Radikalreaktionen untersucht, beschrieben worden ist. Diese Beobachtungen basieren auf der Betrachtung von isokinetischen Phänomenen^[269], wie sie in den fünfziger und sechziger Jahren von *Exner*^[89] und *Leffler*^[90] beschrieben wurden.

In weiteren Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektion in der photochemischen Oxetanbildung setzten wir C_{2v} -symmetrische, cyclische Olefine des Typs **9** mit einer Reihe chiraler unsubstituierter und *p*-substituierter Phenylglyoxylate um. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die bisher untersuchten Reaktionen.

Tabelle 4. Übersicht über die Systeme, bei denen bisher der Einfluß der Temperatur auf den *de*-Wert untersucht wurde. Die Phenylglyoxylate von **13**, **37**, **39** und **12** wurden in racemischer Form eingesetzt. Kontrollversuche mit den entsprechenden enantiomerenreinen Phenylglyoxylaten ergaben die diastereomeren Oxetane in den gleichen Verteilungen [264, 265].

Nr			Lit.	Nr			Lit.		
1	C ₆ H ₅	13	23	[37, 74]	17	C ₆ H ₅	14	6	[37, 74]
2	C ₆ H ₅	13	6	[37, 74]	18	C ₆ H ₅	14	25	[37, 74]
3	C ₆ H ₅	13	25	[37, 74]	19	C ₆ H ₅	14	36	[74]
4	C ₆ H ₅	13	36	[74]	20	C ₆ H ₅	14	5	[37, 74]
5	C ₆ H ₅	13	5	[37, 74]	21	C ₆ H ₅	18	23	[74]
6	C ₆ H ₅	39	23	[37, 74]	22	C ₆ H ₅	18	6	[74]
7	C ₆ H ₅	39	6	[37, 74]	23	C ₆ H ₅	18	25	[74]
8	C ₆ H ₅	39	25	[37, 74]	24	C ₆ H ₅	18	36	[74]
9	C ₆ H ₅	39	36	[74]	25	C ₆ H ₅	18	5	[74]
10	C ₆ H ₅	39	5	[37, 74]	26	C ₆ H ₅	12	23	[74]
11	C ₆ H ₅	37	23	[74]	27	C ₆ H ₅	12	6	[74]
12	C ₆ H ₅	37	6	[74]	28	C ₆ H ₅	12	25	[74]
13	C ₆ H ₅	37	25	[74]	29	C ₆ H ₅	38	5	[74]
14	C ₆ H ₅	37	36	[74]	30	<i>p</i> H ₃ CO-C ₆ H ₄	<i>ent</i> - 14	5	[36]
15	C ₆ H ₅	37	5	[74]	31	<i>p</i> tBu-C ₆ H ₄	<i>ent</i> - 14	5	[36]
16	C ₆ H ₅	14	23	[37, 74]					

Als Träger der chiralen Information verwendeten wir substituierte Cyclohexanole, die Diastereomerenüberschüsse im mittleren Bereich ergeben (*de*-Werte zwischen 20 und 70 %), da in diesem Bereich die Aktivierungsparameter $\Delta\Delta H^\ddagger$ und $\Delta\Delta S^\ddagger$ experimentell besonders günstig zu ermitteln sind.

Bei den Reaktionen mit den cyclischen Olefinen **6**, **23**, **25** und **36** wurde in Toluol als Lösungsmittel gearbeitet. Da Furan **5** bei der photochemischen Oxetanbildung sehr viel schlechter reagiert, wurde es zugleich als Lösungsmittel verwendet. Der untersuchte Temperaturbereich erstreckte

sich von +50 bis –90 °C. Die Bestrahlungsdauer betrug in unserem Fall^[37] 6 h bei **6**, **23** und **25** sowie 15 h bei **5** und **36**.

Es ergeben sich für alle untersuchten Systeme aus Tabelle 4 im Eyring-Diagramm überraschenderweise zwei lineare Bereiche mit zugehörigem Inversionspunkt. In den Abbildungen 6 und 7 sind einige charakteristische Ergebnisse der temperaturabhängigen Messungen in Form von Eyring-Diagrammen dargestellt. Abbildung 6 enthält solche Diagramme für die Umsetzung von (*trans*-2-Phenylcyclohexyl)pheno-

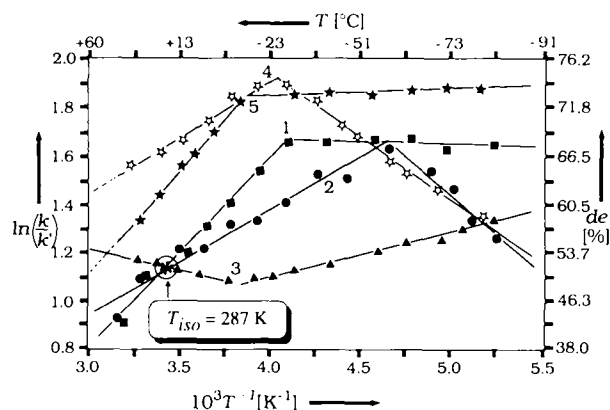


Abb. 6. Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektion bei der Umsetzung von (*trans*-2-Phenylcyclohexyl)phenylglyoxylat **40** mit den Olefinen **5**, **6**, **23**, **25** und **36** in Form eines Eyring-Diagramms (Systeme Nr. 1–5 aus Tabelle 4). Die Systeme Nr. 1–3 liefern im Hochtemperaturbereich ($T > T_{iso}$) einen isoselektiven Punkt mit der Iselektivitätstemperatur $T_{iso} = 287$ K.

nylgyoxylat **40** mit den Olefinen **5**, **6**, **23**, **25** und **36** (Tabelle 4, Nr. 1–5), während für die Eyring-Darstellung in Abbildung 7 die Phenylglyoxylate von **39** (**41**), **37** (**42**), **14** (**35**), **18** (**44**) und **12** (**43**) mit Dioxol **23** umgesetzt wurden (Tabelle 4, Nr. 6, 11, 16, 21, 26).

Die zum Inversionspunkt gehörende Temperatur haben wir als Inversionstemperatur T_{inv} des Systems^[*] bezeichnet, denn bei dieser Temperatur findet offensichtlich ein Wechsel

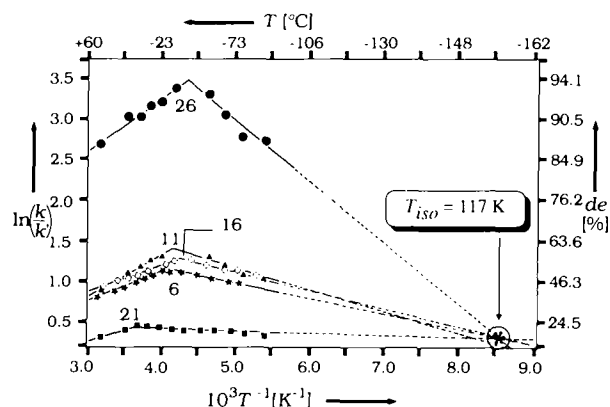


Abb. 7. Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektion bei der Umsetzung von 1,3-Dioxol **23** mit chiralen Phenylglyoxylaten in Form eines Eyring-Diagramms (Systeme Nr. 6, 11, 16, 21 und 26 aus Tabelle 4). Anders als in Abbildung 6 tritt hier ein isoselektiver Punkt im Tieftemperaturbereich ($T < T_{iso}$) auf ($T_{iso} = 117$ K).

[*] Unter einem System verstehen wir allgemein ein Ensemble von Reaktanten in einem bestimmten Konzentrationsverhältnis, die unter definierten Bedingungen (Lösungsmittel, katalytische Zusätze usw.) reagieren. Temperatur und/oder Druck sind dabei die variablen Parameter.

in der Dominanz von Enthalpie und Entropie im Gesamteinfluß auf die Selektionsteilschritte statt. Die gefundenen Inversionstemperaturen T_{inv} liegen in einem Bereich von -61 bis -8 °C. Entgegen der vorherrschenden Meinung – je tiefer die Temperatur einer Reaktion, desto höher die Stereoselektivität – lehrt uns das vorliegende Ergebnis erneut, daß auch das entgegengesetzte Verhalten beobachtet werden kann. Findet man eine Erhöhung der Selektivität bei sinkender Temperatur, so hat dieses Verhalten möglicherweise nur für einen bestimmten Temperaturbereich Gültigkeit. Daraus ergeben sich für die untersuchten Systeme aus Tabelle 4 zwei Temperaturbereiche mit unterschiedlichem Verlauf der Diastereoselektivität. Bei den Systemen 1, 2, 4 und 5 aus Tabelle 4 steigt der *de*-Wert bei Temperaturniedrigung bis zum Inversionspunkt an und nimmt dann ab. Bei 2,2-Diisopropyl-1,3-dioxol **25** (System Nr. 3) beobachtet man einen inversen Verlauf der Diastereoselektion als Folge der Gültigkeit des Price-Hammett-Prinzips^[93], welches besagt, daß unter sonst gleichen Bedingungen der Entropie-Einfluß im Hochtemperaturbereich den Enthalpie-Einfluß überkompensiert, wenn die Anzahl von Freiheitsgraden der Substituenten in 2-Position sehr groß wird. Für die Systeme 1–3 ergibt sich entsprechend im Hochtemperaturbereich des Eyring-Diagramms eine Isolektivitätsbeziehung^[92].

2.2. Das Isoinversionsprinzip für die Paternò-Büchi-Reaktion

Durch das Auftreten von Inversionstemperaturen T_{inv} , d. h. von zwei linearen Bereichen im Eyring-Diagramm, lassen sich für ein System zwei Sätze von Aktivierungsparametern ableiten^[37] ($\Delta\Delta H_1^\ddagger$, $\Delta\Delta S_1^\ddagger$ ($T > T_{inv}$) und $\Delta\Delta H_2^\ddagger$, $\Delta\Delta S_2^\ddagger$ ($T < T_{inv}$)), die zu den jeweiligen Gewichten der Enthalpie bzw. Entropie in den Selektionsteilschritten korrespondieren. Aus den Aktivierungsparametern für den Tief- und den Hochtemperaturbereich ($T < T_{inv}$ bzw. $T > T_{inv}$) erhält man durch Differenzbildung die neuen Parameter $\delta\Delta\Delta H^\ddagger$ und $\delta\Delta\Delta S^\ddagger$ [Gl. (4) bzw. (5)], die ein Maß für den Dominanzwechsel bei den Selektionsteilschritten eines Systems sind.

$$\delta\Delta\Delta H^\ddagger = \Delta\Delta H_2^\ddagger - \Delta\Delta H_1^\ddagger \quad (4)$$

$$\delta\Delta\Delta S^\ddagger = \Delta\Delta S_2^\ddagger - \Delta\Delta S_1^\ddagger \quad (5)$$

Trägt man die neuen Parameter $\delta\Delta\Delta H^\ddagger$ und $\delta\Delta\Delta S^\ddagger$ für alle Systeme aus Tabelle 4 in ein Enthalpie/Entropie-Diagramm ein, so resultiert eine streng lineare Korrelation (Korrelationskoeffizient > 0.99), wobei die Regressionsgerade durch den Koordinatenursprung verläuft (Abb. 8).

Offenbar existiert eine allen untersuchten Systemen gemeinsame Beziehung für den Wechsel in der Dominanz der Aktivierungsparameter in den Selektionsteilschritten, unabhängig von den gemessenen *de*-Werten und damit unabhängig von den *de*-Wert-bestimmenden Faktoren wie dem chiralen Auxiliar, dem Partner-Olefin, dem Rest (R) des α -Keto-säure-Fragments, dem Lösungsmittel und der Konzentration. Wir haben diese lineare Korrelation im $\delta\Delta\Delta H^\ddagger/\delta\Delta\Delta S^\ddagger$ -Diagramm die *Isoinversionsbeziehung* genannt^[37].

Die Steigung der Geraden im Isoinversionsdiagramm hat die Dimension einer Temperatur, die als Isoinversionstempe-

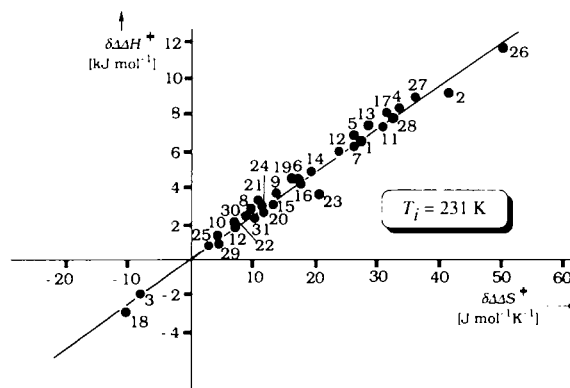


Abb. 8. $\delta\Delta\Delta H^\ddagger$ $\delta\Delta\Delta S^\ddagger$ -Diagramm (Isoinversionsbeziehung) der diastereoselektiven photochemischen Bildung von Oxetanen aus chiralen *p*-substituierten und unsubstituierten Phenylglyoxylaten mit cyclischen Olefinen des Typs 9 (Korrelationskoeffizient > 0.99). Die Nummern entsprechen denen in Tabelle 4.

ratur T_i definiert worden ist [Gl. (6)]^[37]. (Für die diastereoselektive Paternò-Büchi-Reaktion hat sie den Wert 231 K.)

$$T_i = \frac{\partial(\delta\Delta\Delta H^\ddagger)}{\partial(\delta\Delta\Delta S^\ddagger)} \quad (6)$$

Diese Temperatur beschreibt als charakteristische Konstante die Selektivität einer Reaktion. Ihre praktische Bedeutung besteht darin, daß bei ihr der optimale Wert einer die Selektivität charakterisierenden Größe (hier z. B. des *de*-Wertes) zu erwarten ist. Trägt man z. B. die *de*-Werte der Systeme aus Tabelle 4, die bei der Inversionstemperatur T_{inv} erzielt wurden, gegen T_{inv} auf, so ergibt sich das Diagramm in Abbildung 9.

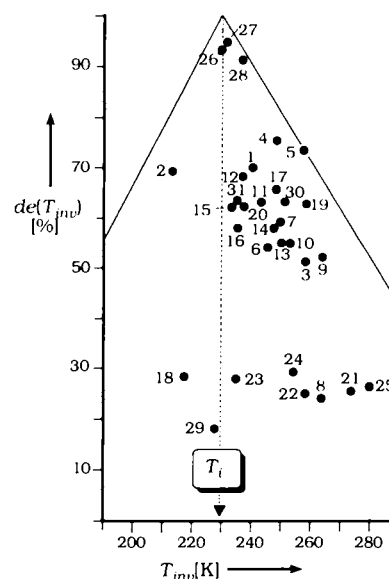


Abb. 9. $de(T_{inv})$ T_{inv} -Diagramm für die Systeme aus Tabelle 4.

Bei Systemen mit hohen Diastereoselektivitäten liegt die Inversionstemperatur T_{inv} in der Nähe der Isoinversionstemperatur T_i , während bei Systemen mit geringen Selektivitäten die Inversionstemperatur T_{inv} stark streut. Das heißt, nimmt man ein beliebiges System der betrachteten Reaktion, bestimmt den *de*-Wert bei der Temperatur T_i und erhält eine geringe Selektivität, so kann man sicher sein, daß nur durch

Temperaturänderung keine nennenswerte Verbesserung des *de*-Wertes erzielt werden kann (ein „schlechtes System“ bleibt ein „schlechtes System“), und auch durch noch so sperrige Substituenten läßt sich das System nicht verbessern (Price-Hammett-Prinzip). Darüber hinaus lassen sich aus Vorzeichen und Betrag der Parameter $\delta\Delta H^\ddagger$ und $\delta\Delta S^\ddagger$ Erkenntnisse darüber erhalten, welche strukturellen Variationen eines Systems zu einer Selektivitätssteigerung führen können.

2.2.1. Mechanistische Voraussetzungen für das Auftreten von Inversionspunkten

Die Frage, weshalb bei bestimmten Systemen Inversionspunkte im Selektivitäts-Eyring-Diagramm auftreten, bei anderen hingegen nicht, läßt sich aus dem Mechanismus der Stereoselektion in der Paternò-Büchi-Reaktion beantworten. Erweitert man die mechanistischen Erkenntnisse über die achirale photochemische Oxetanbildung (Abb. 2) auf die Umsetzung chiraler α -Ketoester mit cyclischen elektronenreichen Olefinen des Typs **9**, so läßt sich der Mechanismus der Diastereoselektion bei der Oxetanbildung durch das in Abbildung 10 gezeigte vereinfachte kinetische Modell darstellen.

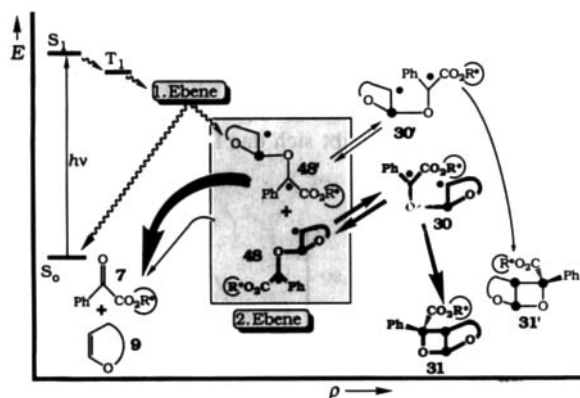


Abb. 10. Vereinfachtes kinetisches Modell der diastereoselektiven Paternò-Büchi-Reaktion mit cyclischen Olefinen des Typs **9**. Sehr wahrscheinlich werden zunächst die *trans*-1,4-Diradikal-Intermediate **48** und **48'** gebildet, die für den Ringschluß in die *cis*-Konfigurationen **30** bzw. **30'** übergehen müssen. Die Abbildung zeigt zudem, daß aus dem bevorzugt gebildeten Intermediat **48** das Überschuß-Oxetan **31** entsteht, während die im Unterschluß gebildete 1,4-Diradikal-Zwischenstufe **48'** bevorzugt durch Retrosplattung zu den Edukten zurückführt.

In diesem Modell dienen zwei Ebenen zur Erklärung der Selektivität der Reaktion. Nach der photochemischen Anregung der Ketocarbonylfunktion und anschließenden Dissipationsprozessen kommt es zur Bildung der 1,4-Diradikal-Zwischenstufen **48** und **48'**, die im Fall der cyclischen Olefine **9** diastereomer zueinander sind, da die erste Bindungsbildung zu einem neuen Chiralitätszentrum führt (erste Selektionsebene). Durch die Bildung dieses Chiralitätszentrums werden alle weiteren neuen Chiralitätszentren im Oxetan festgelegt, sofern die Oxetanbildung *endo*-Phenyl-selektiv verläuft.

Den Diradikal-Intermediaten, von denen eines aufgrund der ersten Selektionsebene bevorzugt gebildet wird, stehen jedoch zwei Reaktionskanäle offen (zweite Selektionsebene):

Sie können unter Ringschluß Oxetane bilden, oder aber unter Verlust aller Anregungsenergie in die Edukte zerfallen (Retrosplattung). Das System wird dann wieder angeregt und kann den Reaktionscyclus erneut durchlaufen. Eine Zunahme der Diastereoselektion nach der Bildung der Zwischenstufen ist nur durch die Retrosplattung möglich, sofern ein diastereomeres Intermediat bevorzugt in die Edukte gespalten wird und das andere bevorzugt zum Überschuß-Oxetan weiter reagiert. Somit stellt die Retrosplattung die zweite Selektionsebene dar.

Das ganze hat den Charakter einer *photonengetriebenen Selektivitätsamplifizierung*, die so lange läuft, bis sich ein wesentlicher Teil des Ausgangsmaterials im Überschuß-Oxetan gesammelt hat. Voraussetzung dafür ist, daß außer Bindungsbildung und Retrosplattung keine weiteren Reaktionen ablaufen. Hinweise auf die Retrosplattung als Selektionskriterium liefern uns die gemessenen Quantenausbeuten, wie sie für einige Systeme in Tabelle 5 zusammengefaßt sind.

Tabelle 5. Ausgewählte Quantenausbeuten der diastereoselektiven photochemischen Oxetanbildung nach Gleichung (1).

	Olefin	Quantenausbeute ϕ	$d\phi/d\rho$ ($T=20^\circ\text{C}$, C_6H_6)	Lit.
C_6H_5 10	3	0.22 für die Bildung des Überschuß-Oxetans	90	[34]
C_6H_5 10	3	0.06 für die Bildung des Unterschluß-Oxetans	90	[34]
C_6H_5 10	3	0.34 für die Eduktabnahme	90	[34]
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH-}$ 10	25	0.78 für die Eduktabnahme	28	[73]

Man erkennt bei Systemen mit hoher Diastereoselektivität eine Differenz der Quantenausbeuten für die Eduktabnahme und für die Produktbildung sowie insgesamt kleinere Quantenausbeuten als bei Systemen mit niedriger Selektivität. Einen weiteren Beleg für die Retrosplattung liefert uns die Tatsache, daß α -Ketoester bei Bestrahlung in Abwesenheit der olefinischen Komponente schnell unter Photofragmentierung zerfallen^[50]. In Gegenwart eines Olefins werden die Diradikal-Intermediate sehr schnell gebildet (erste Ebene), die Oxetane dagegen wegen der Retrosplattung (zweite Ebene) sehr langsam.

Die Existenz von Inversionstemperaturen T_{inv} bedeutet ferner, daß die beschriebenen Selektionsebenen je nach Temperaturbereich ein unterschiedliches Gewicht haben. Im Hochtemperaturbereich ($T > T_{\text{inv}}$) sind die Selektionsschritte bei der überwiegenden Zahl der untersuchten Systeme im wesentlichen Enthalpie-determiniert^[37]. Nach Vorstellungen von Skell et al.^[95] sowie Giese^[92a] findet man dieses Verhalten für eduktnahe Übergangszustände der Bindungsfragmentierung energiereicher Edukte, wobei in unserem Falle die 1,4-Diradikal-Zwischenstufen als Edukte zu betrachten sind. Somit ist die Retrosplattung als zweite Selektionsebene aufgrund der Enthalpiedeterminierung im Hochtemperaturbereich dominant. Dagegen ist die Selektion im Tieftemperaturbereich ($T < T_{\text{inv}}$) bei der Bildung der Diradikal-Zwischenstufe aus einem energiereichen Vorläufer Entropie-determiniert^[37]. Das ist ein Bindungs-Bildungsschritt (es handelt sich um die Annäherung des Olefins an die Car-

bonylgruppe im prochiralen Triplettzustand) mit einem edukt-nahem Übergangszustand, wobei in unserem Fall ein Carbonyl-Triplettzustand als Edukt anzusehen ist.

Die kinetische Beschreibung des Selektionsprozesses ergab für die Gewichtung der Selektionsschritte zudem^[37], daß im ersten Selektionsschritt, der zu den diastereomeren 1,4-Diradikal-Zwischenstufen führt, das Auxiliar den dominierenden Einfluß ausübt, während im zweiten Selektionsschritt das Olefin wichtiger wird.

Die gute Korrelation der Isoinversionsgeraden zeigt, daß in dem Maß, in dem die Aktivierungsentropiedifferenz für die Selektionsschritte an Bedeutung gewinnt, die Aktivierungsenthalpie als selektionsdeterminierender Energieparameter zurückgedrängt wird und umgekehrt (Kompensation^[96] von Enthalpie und Entropie auf der Ebene der $\delta\Delta H^*$ - und $\delta\Delta S^*$ -Werte).

Werden Substrate eingesetzt, bei denen in der Diradikal-Zwischenstufe noch kein neues Chiralitätszentrum erzeugt wird, so ist eine auftretende Diastereoselektivität das Ergebnis von nur einer Selektionsebene, so daß Inversionspunkte (T_{inv}) in den entsprechenden Eyring-Diagrammen nicht zu erwarten sind. In der Tat zeigt der Temperaturverlauf der Diastereoselektion bei der Umsetzung von Menthylphenylglyoxylat **35** mit Tetramethylethylen **3** und Ketenacetal **4** nur einen linearen Bereich^[34], wohl aber werden im Fall von **4** zwei regioisomere Intermediate **28** und **28'** erzeugt, die zu zwei regioisomeren Paaren diastereomerer Oxetane führen (**45** und **45'** bzw. **46** und **46'**) (siehe Abb. 4)). Die Temperaturabhängigkeit der Regioselektivität R ^[97] ergibt dann im Eyring-Diagramm einen Inversionspunkt (Abb. 11), da bei der

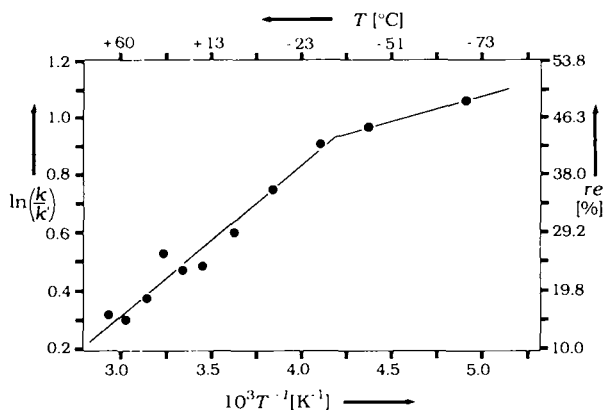


Abb. 11. Eyring-Diagramm für die Temperaturabhängigkeit der Regioselektivität R bei der Umsetzung von **35** mit **4** (Systeme Nr. 11 a und 11 b aus Tabelle 2), die zu diastereomeren Oxetanen des Typs **45** und **45'** bzw. **46** und **46'** führt. Der re -Wert (regioisomeric excess) ist analog dem de -Wert definiert.

Bildung der Intermediate Selektivität (in diesem Falle Regioselektivität) eine Rolle spielt. R ist hier gemäß Gleichung (7) definiert mit n als Stoffmenge der Oxetane im Produktgemisch und

$$R = \frac{n(45) + n(45')}{n(46) + n(46')} = \frac{k}{k'} \quad (7)$$

k, k' ($k > k'$) als Bruttogeschwindigkeitskonstanten der Reaktionen zu den Oxetanen des Typs **45** und **45'** bzw. **46** und **46'**.

Die Ermittlung der Parameter $\delta\Delta H^*$ und $\delta\Delta S^*$ für die Regioselektivität ergibt ein Werte-Paar, das exakt der Isoinversionsbeziehung in Abbildung 8 gehorcht. Hier zeigt sich erneut die allgemeine Bedeutung der Isoinversionstemperatur T_i für alle Arten von Selektionsprozessen, unabhängig von der Art der Selektivität, sofern nur mehrere Reaktionsebenen daran beteiligt sind. Nach dieser Vorstellung sollte die Temperaturabhängigkeit des Verhältnisses der *endo*-Isomere **31, 31'** und *exo*-Isomere **47, 47'** (siehe Abb. 4) in der Paternò-Büchi-Reaktion ebenfalls der gefundenen Isoinversionsbeziehung gehorchen, was durch neueste experimentelle Ergebnisse bestätigt werden konnte^[81].

Gestützt wird die Zuordnung der Aktivierungsparameter $\Delta\Delta H_{1,2}^*$ und $\Delta\Delta S_{1,2}^*$ zu den Selektionsebenen durch die Art der gefundenen Isoselektivitäten^[92]. Im Hochtemperaturbereich ($T > T_{inv}$) existieren isoselektive Punkte bezüglich der Variation der Olefine bei gegebenem Auxiliar, während im Tieftemperaturbereich ($T < T_{inv}$) isoselektive Punkte bezüglich der Variation der Auxiliare bei konstantem Olefin beobachtet werden.

Die Gesamtheit dieser isoselektiven Punkte für den Hoch- und den Tieftemperaturbereich ist in Abbildung 12 in einem Eyring-Diagramm dargestellt.

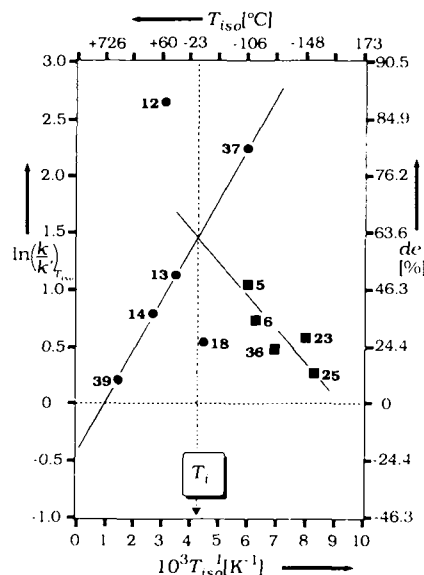


Abb. 12. Die Gesamtheit der isoselektiven Punkte der Systeme Nr. 1–28 aus Tabelle 4 für den Hoch- und den Tieftemperaturbereich ($T > T_{inv}$ bzw. $T < T_{inv}$) in einem Eyring-Diagramm. Für den Hochtemperaturbereich sind die isoselektiven Punkte eingetragen, die sich durch Variation der Dioxole **6, 23** und **25** (siehe Tabelle 2) bei jeweils konstantem Phenylglyoxylat von **12, 14, 18, 37** und **39** (siehe Tabelle 1) ergeben, für den Tieftemperaturbereich diejenigen, die sich durch Variation der selben Phenylglyoxylate bei jeweils konstantem Olefin **5** (Furan), **6, 23, 25** und **36** ergeben. Die T_{inv} -Werte wurden nach Giese et al. [92] in einem $\Delta\Delta H_{1,2}^* : \Delta\Delta S_{1,2}^*$ -Diagramm ($i = 1, 2$) ermittelt.

Die Lage des isoselektiven Punktes eines Auxiliars im Hochtemperaturbereich ist ein Maß für dessen Induktionspotential, unabhängig vom Partnerolefin. Je näher die Isoselektivitätstemperatur T_{iso} an die Isoinversionstemperatur T_i heranrückt und je größer der bei T_{iso} theoretisch erzielbare de -Wert ist, desto höher ist die zu erwartende Selektivitätserzeugung durch das Auxiliar. Die Lagen der isoselektiven Punkte im Tieftemperaturbereich können als Maß für die Anteile der Olefine am Selektionsprozeß unabhängig vom Auxiliar gedeutet werden. Auch hier gilt, je näher T_{iso} bei T_i

liegt und je größer der bei T_{iso} theoretisch erzielbare de -Wert ist, um so größer ist der Beitrag der olefinischen Komponente zur Selektivitätssteigerung.

2.2.2. Ein allgemeines kinetisches Schema für Selektionsprozesse beliebiger Art

Die in Abschnitt 2.2 besprochenen, an der diastereoselektiven Paternò-Büchi-Reaktion gewonnenen Erkenntnisse über den Selektionsmechanismus lassen sich zu einem allgemeingültigen kinetischen Schema zusammenfassen, wie es in Abbildung 13 gezeigt ist.

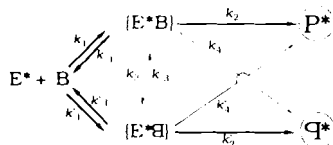


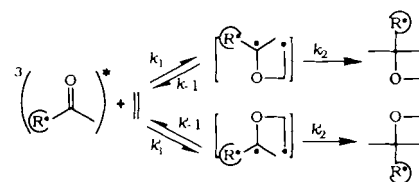
Abb. 13. Allgemeines kinetisches Schema der Isoinversionsbeziehung für beliebige Selektionsprozesse. Nach dem Prinzip der Isoinversion spielt Selektivität auf zwei Ebenen eine Rolle: Erstens bei der Bildung von isomeren Intermediaten und zweitens bei der Retrosplattung oder der gegenseitigen Überführbarkeit der Intermediate. Die Bruttogeschwindigkeitskonstanten k_1 und k_1' sind für die erste Selektionsebene entscheidend, die Verhältnisse der Bruttogeschwindigkeitskonstanten k_2/k_{-1} und k_2'/k_{-1}' (oder alternativ k_2/k_1 und k_2'/k_1') für die zweite.

Ein Edukt B mit einer prochiralen Gruppe reagiert mit einem chiralen Substrat oder einem chiralen Katalysator E^* zu den beiden diastereomeren Intermediaten $[E^*B]$ und $[E^*B]$, die in unterschiedlichen Anteilen entstehen können und miteinander im Gleichgewicht stehen. Die Bildung dieser diastereomeren Intermediate stellt die erste Ebene des Selektionsprozesses dar. Die Intermediate können dann entweder zu den diastereomeren Produkten P^* und Q^* reagieren, wobei ausgehend von einer diastereomeren Zwischenstufe die Bildung eines Produktes in der Regel stark bevorzugt ist, oder durch Retrosplattung wieder die Edukte ergeben, die dann erneut in den Reaktionscyclus eingespeist werden können.

Alternativ zur Retrosplattung ist jedoch auch die Umwandlung eines diastereomeren Intermediats in das andere denkbar. Sowohl die Möglichkeit zur Retrosplattung als auch die Möglichkeit zur gegenseitigen Überführbarkeit der Intermediate bilden somit die zweite Selektionsebene.

Wo immer bei irgendwie gearteten Selektionsprozessen Selektivität auf zwei oder mehr Ebenen auftritt, sind bei der temperaturabhängigen Messung eines Selektionsparameters Inversionspunkte im Eyring-Diagramm zu erwarten. Wir verstehen das in Abbildung 13 gezeigte kinetische Modell als ein allgemeines Prinzip, mit dem auch die Selektivität der meisten Prozesse in der Natur erklärt werden kann, da sich damit jeder spezielle Fall von Selektion auf das temperaturabhängige Wechselspiel aller relevanten Geschwindigkeitskonstanten, die wiederum durch eine temperaturabhängige Dominanz von Aktivierungsentropie und -enthalpie determiniert werden, reduzieren läßt. Dies bedeutet, daß bei Gültigkeit des Modells in Abbildung 13 die Selektivität eines Systems immer durch die Wahl der Reaktionstemperatur oder durch die strukturelle Anpassung des Systems an eine vorgegebene Temperatur optimiert werden kann. Enzyme sind im Sinne des Isoinversionsprinzips eine auf $T_i = 37^\circ\text{C}$

strukturell angepaßte Spezies für optimale Stereoselektion bei biochemischen Reaktionen. Inwieweit die Gesamtheit der Geschwindigkeitskonstanten in Abbildung 13 für den Selektionsprozeß von Bedeutung ist, hängt von der untersuchten Reaktion ab. Für die diastereoselektive Paternò-Büchi-Reaktion im Sinne der Bruttogleichung (1) läßt sich das Isoinversionsprinzip aus Abbildung 13 z. B. auf die in Schema 1 gezeigten Reaktionsschritte reduzieren. Damit bekommen die angegebenen Geschwindigkeitskonstanten den Charakter von Bruttogeschwindigkeitskonstanten, in denen auch alle für den Selektionsprozeß nicht relevanten Teilschritte implizit enthalten sind. Die 1,4-Diradikal-Intermediate sind in diesem Fall nicht ineinander umwandelbar, und durch die Bildung eines neuen Chiralitätselements in der Zwischenstufe ist die gesamte Stereochemie im Produkt festgelegt, so daß aus der einmal gebildeten Zwischenstufe nur ein diastereomeres Produkt entstehen kann, sofern keine Retrosplattung auftritt. Für die Gewichtung der Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_1' einerseits sowie k_2 und k_{-1} bzw. k_2' und k_{-1}' andererseits im vereinfachten kinetischen Inversionsmodell von Schema 1 lassen sich zwei Grenzfälle diskutieren:



Schema 1. Reduktion des kinetischen Schemas von Abbildung 13 für den Fall der diastereomeren Paternò-Büchi-Reaktion.

1. Die bevorzugt gebildete Zwischenstufe reagiert auch bevorzugt zum Produkt (Abb. 14).
2. Das im Unterschub entstehende Intermediat führt aufgrund einer größeren Reaktivität zur Bildung des Überschubproduktes (Abb. 15).

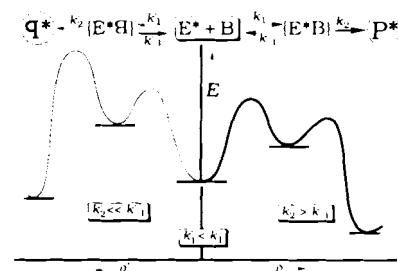


Abb. 14. Schematische Darstellung der vereinfachten Isoinversionsbeziehung nach Schema 1. Aus dem im Überschub gebildeten Intermediat $[E^*B]$ entsteht auch das Überschub-Produkt P^* .

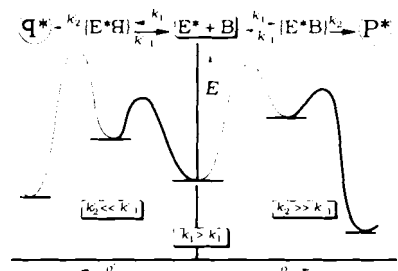


Abb. 15. Schematische Darstellung der vereinfachten Isoinversionsbeziehung nach Schema 1. Das im Unterschub gebildete Intermediat $[E^*B]$ führt aufgrund seiner größeren Reaktivität zur Bildung des Überschubproduktes P^* .

Während das zweite Verhalten bei der Chiralitätsproduktion in katalytischen homogenen Prozessen diskutiert wird, ist bei der diastereoselektiven Paternò-Büchi-Reaktion die erste Grenzfallbetrachtung (Abb. 14) relevant, d. h. aus dem bevorzugt gebildeten Intermediat entsteht das Überschuß-Oxetan, während das im Unterschluß gebildete Intermediat bevorzugt Retrosplaltung eingeht. Durch Änderung der Temperatur konnte deshalb auch keine Inversion der Stereochemie im bevorzugt gebildeten Oxetan beobachtet werden, wie sie für einen alternativ gewichteten Selektionsmechanismus zu erwarten gewesen wäre.

Es soll nun gezeigt werden, daß es ausgehend von den Erkenntnissen an einer speziellen Reaktion – der diastereoselektiven Paternò-Büchi-Reaktion – gelungen ist, ein allgemeingültiges Selektionsmodell zu entwickeln, das auch auf Selektionsprozesse in Grundzustandsreaktionen angewendet werden kann. Hierbei stellte sich die Temperaturabhängigkeit eines Selektionsparameters als das wichtigste Instrument für das Verstehen des Selektionsprozesses heraus.

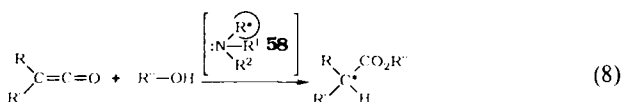
Morrison und Mosher beschränken sich in ihrer Monographie über asymmetrische Synthesen auf die Bemerkung: „Obviously the temperature dependence measurements of asymmetric synthesis reactions should be made whenever possible.“^[101]

Wir haben daraufhin die Literatur über stereoselektive Reaktionen der letzten Jahre zunächst nach temperaturabhängigen Messungen der optischen Ausbeute durchforstet und dabei eine Reihe von Beispielen der verschiedensten Reaktionstypen gefunden, die sich zwanglos in das kinetische Schema in Abbildung 13 einordnen, so daß für jeden Reaktionstyp eine Isoinversionsgerade aus den Literaturdaten gebildet werden konnte, unabhängig davon, ob es sich um stöchiometrische oder katalytische asymmetrische Reaktionen handelt und ob sie photochemisch induziert oder im Grundzustand ablaufen. Schließlich konnten wir zeigen, daß das Isoinversionsprinzip nicht auf asymmetrische Reaktionen beschränkt ist, sondern auf beliebige Selektionsprozesse ausgedehnt werden kann, sofern die Temperaturabhängigkeit eines Selektionsparameters gewissenhaft bestimmt worden ist. Darüber hinaus sind auch druckabhängige Selektionsprozesse mit dem Isoinversionsprinzip erfassbar.

3. Asymmetrische Estersynthesen

3.1. Enantioselektive aminkatalysierte Addition von Alkoholen an Ketene in homogener Phase

Bereits in den sechziger Jahren führte *Pracejus*^[91] umfangreiche Untersuchungen zur durch chirale tertiäre Amine katalysierten Addition achiraler Alkohole an unsymmetrisch disubstituierte Ketene durch [Gl. (8)]^[102–104], und



schon damals begann er diese systematischen Untersuchungen bemerkenswerterweise mit einer ausgedehnten Prüfung der Temperaturabhängigkeit der Stereoselektion.

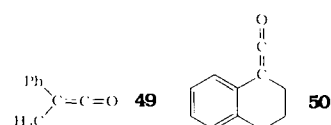
Die Estersynthese (8) erwies sich zur Untersuchung der Temperaturabhängigkeit als besonders geeignet, da sie von +75 °C bis unter –100 °C

in homogener Phase mit hinreichend hoher Geschwindigkeit verläuft. Die Zugabe der Amine bewirkt eine starke Reaktionsbeschleunigung. Außerdem ist der selektionsbestimmende Schritt irreversibel, d. h. die basischen Katalysatoren bewirken unter den Reaktionsbedingungen keine Racemisierung der erhaltenen Ester, und im untersuchten Temperaturbereich wurden keine Nebenreaktionen beobachtet.

Die *ee*-Werte der Reaktion (8) werden durch folgende Parameter beeinflusst^[91, 103, 104]: die Keten-Komponente, die Alkohol-Komponente, die Struktur des Katalysators, die Reaktionsbedingungen (Konzentration der Reaktionspartner, Lösungsmittel, Temperatur).

3.1.1. Der Einfluß der Keten- und der Alkohol-Komponente sowie der Katalysatorstruktur

Als Keten-Komponente wurden Methylphenylketen **49** und 1-Carbonyltetrahydronaphthalin **50** eingesetzt^[105]. Methanol und Ethanol dienen als Alkohol-Komponente.



Als Katalysatoren wurden nicht nur zahlreiche Derivate der Strychnos- und Cinchona-Alkaloide untersucht, sondern auch eine Reihe acyclischer chiraler tertiärer Amine. Abbildung 16 gibt einen Überblick über die Strukturvielfalt der von *Pracejus* eingesetzten chiralen Katalysatoren **61**–**85**.

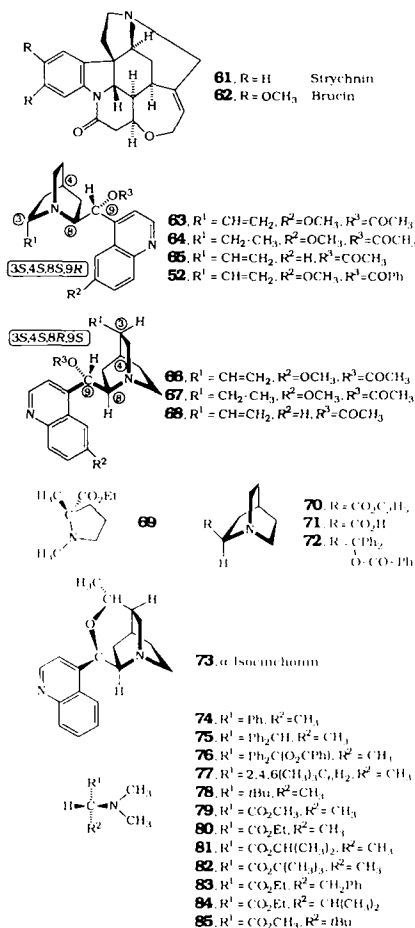
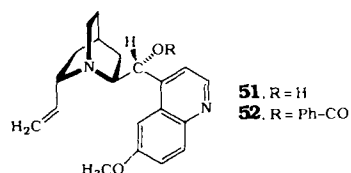


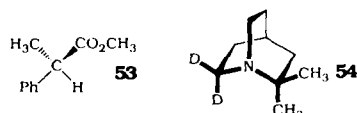
Abb. 16. Übersicht über die von *Pracejus* et al. [91, 102, 103] als Katalysatoren in der asymmetrischen Estersynthese (8) eingesetzten tertiären chiralen Amine der allgemeinen Struktur **58**.

Die Verwendung von Cinchona-Alkaloiden in der katalytischen asymmetrischen Synthese ist seit der Entdeckung 1912 von *Bredig* und *Fiske*^[106], daß diese Alkaloide in der asymmetrischen Synthese von Cyanhydrinen katalytisch wirksam sind, bis in jüngster Zeit Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen^[107]. So wurde z. B. Chinin **51** als chiraler Katalysator in Michael-Reaktionen^[107b, 110], Epoxidierungen^[111], Thiol-Additionen^[112] und sogar [2 + 2]-Cycloadditionen^[113] verwendet. Besondere Beachtung findet die katalytische Wirksamkeit von **51** in Autoinduktions-Prozessen^[115].



Die mit der asymmetrischen Estersynthese (8) erzielbaren *ee*-Werte erwiesen sich als empfindliche Sonde für Variationen in der Struktur der eingesetzten Substrate und besonders in der des verwendeten chiralen Katalysators.

Außer zu beachtlichen Enantiomerenüberschüssen (so liefert z. B. Methylphenylketen **49** mit Methanol in Gegenwart von Benzoylchinin **52** bei -110°C nach Gleichung (8) (*R*)-(-)- α -Phenylpropionsäuremethylester **53** in einem Enantiomerenüberschuß von 76 %) führte der asymmetrische Reaktionsverlauf auch dazu, daß die Chiralität der Stickstoffbase **54**, die auf den Ersatz einer CH_2 - durch eine CD_2 -Gruppe zurückzuführen ist, nachgewiesen werden konnte^[114].



3.1.2. Der Einfluß der Temperatur

Tabelle 6 enthält die Systeme, bei denen die Temperaturabhängigkeit der Stereoselektion untersucht wurden. Wir ha-

Tabelle 6. Übersicht über die Systeme, deren Stereoselektion bei der Reaktion (8) temperaturabhängig gemessen wurde [91, 102, 103]. Unter Standardbedingungen setzte man 0.1 mol Ketene mit 0.11 mol Alkohol in Gegenwart von 10^{-3} mol Katalysator um. Abweichungen von diesen Standardmengen sind besonders vermerkt. Als Lösungsmittel diente Toluol, bei Temperaturen unter 173 K wurde ein 1:1-Gemisch aus Toluol und Pentan verwendet. Die Enantiomerenüberschüsse wurden aus den Drehwerten ermittelt, indem die optische Ausbeute dem *ee*-Wert gleichgesetzt wurde.

Nr.	$\text{R}^1\text{C}=\text{C}=\text{O}$	R^2OH	$\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2$	Lit.	Nr.	$\text{R}^1\text{C}=\text{C}=\text{O}$	R^2OH	$\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2$	Lit.
1	49	MeOH	62	[91]	20	49	MeOH	79	[103]
2	49	MeOH	63	[91]	21	49	MeOH	80	[103]
3	49	MeOH	63	[c]	22	49	MeOH	81	[103]
4	49	MeOH [a]	63	[91]	23	49	MeOH	82	[103]
5	49	MeOH [a]	63	[c]	24	49	MeOH	83	[103]
6	49	MeOH [b]	63	[91]	25	49	MeOH	84	[103]
7	49	MeOH [b]	63	[d]	26	49	MeOH	85	[103]
8	49	MeOH	66	[91]	27	49	MeOH	70	[103]
9	49	MeOH	61	[e]	28	49	MeOH	71	[103]
10	49	MeOH	52	[102]	29	49	MeOH	72	[103]
11	49	MeOH	64	[102]	30	49	MeOH	73	[103]
12	49	MeOH	65	[102]	31	49	EtOH	63	[91]
13	49	MeOH	68	[102]	32	49	EtOH	66	[91]
14	49	MeOH	67	[102]	33	49	EtOH	62	[91]
15	49	MeOH	74	[102]	34	50	MeOH	61	[e]
16	49	MeOH	76	[103]	35	50	MeOH	62	[102]
17	49	MeOH	78	[103]	36	50	MeOH	63	[102]
18	49	MeOH	77	[103]	37	50	MeOH	66	[102]
19	49	MeOH	78	[103]	38	50	MeOH	68	[102]

[a] 0.3 mol. [b] 1.0 mol. [c] 0.003 mol. [d] 0.0001 mol. [e] 0.0002 mol.

ben die publizierten Ergebnisse über die temperaturabhängigen Messungen in Eyring-Diagramme übertragen. Dabei ergaben sich bei allen in Tabelle 6 aufgeführten Systemen zwei lineare Bereiche sowie das Auftreten eines Inversionspunktes. In einigen Fällen konnte sogar nur durch Variation der Temperatur eine Inversion der Stereoselektion bewirkt werden.

Stellvertretend für die Vielfalt des von den Autoren publizierten Datenmaterials ist in Abbildung 17 der Temperaturverlauf der Stereoselektion von ausgewählten Systemen wiedergegeben.

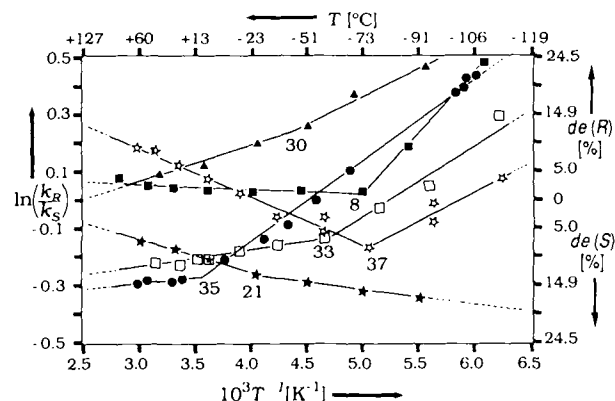


Abb. 17. Darstellung der temperaturabhängigen *ee*-Werte der asymmetrischen Estersynthese (8) in Form eines Eyring-Diagramms für die Systeme Nr. 8, 21, 30, 33, 35 und 37 aus Tabelle 6.

Auf der Grundlage der beobachteten Temperaturabhängigkeit der Stereoselektion wurde von *Pracejus* ein „Modell für die Vorzugskonformationen der Übergangszustände“^[116] entwickelt. Den durch kinetische Untersuchungen als gesichert anzusehende Mechanismus^[108] zeigt Abbildung 18.

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist der nucleophile Angriff eines intermediär gebildeten Katalysator-Alkohol-Assoziates **55** auf das Ketene. Als weiterer Schritt wird ein rascher Protonentransfer innerhalb des gebildeten Am-

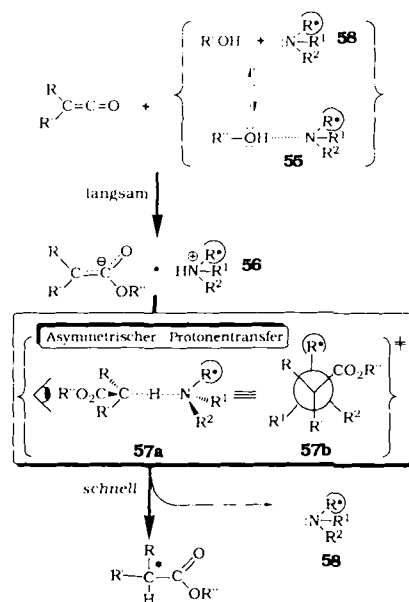


Abb. 18. Mechanismus der nucleophilen Addition achiraler Alkohole an unsymmetrisch disubstituierte Ketene bei der Katalyse durch chirale tertiäre Amine **58** [Gl. (8)] [108].

monium-Esterenolat-Ionenpaares **56** formuliert. In diesem Schritt wird die chirale Information auf das Produkt übertragen^[271]. In frühen Arbeiten haben *Prelog* und *Wilhelm* gezeigt, daß die chiralen Stickstoff-Katalysatoren nicht als freie Basen, sondern in protonierter Form die chirale Information auf das Substrat übertragen^[109].

Im Übergangszustand der spezifitätsbestimmenden Protonenübertragung wird von *Pracejus*^[116] eine lineare $\delta^{\oplus}\text{N} \cdots \text{H} \cdots \text{C}^{\delta\ominus}$ -Gruppierung angenommen, die senkrecht zum Bindungskelett des Esterenolat-Teils in **56** angeordnet ist. Faßt man die $\delta^{\oplus}\text{N} \cdots \text{H} \cdots \text{C}^{\delta\ominus}$ -Bindung als eine Bindung vom Ethantyp auf, so läßt sich die Konformation in einer Newman-Projektion darstellen (**57a** und **57b** in Abb. 18; in **57b** verdeckt das anionische C-Atom das dahinterliegende Proton und das N-Atom).

Das Ausmaß der chiralen Induktion im selektionsbestimmenden Schritt innerhalb des Ionenpaares **56** ($\text{N}^{\oplus} \rightarrow \text{C}^{\ominus}$ -Protonentransfer) wird von einer Reihe von konkurrierenden Übergangszuständen bestimmt, die sterisch unterschiedlich günstig sind und miteinander im Gleichgewicht stehen. Für Katalysatoren des allgemeinen Typs **58** wird diese Situation in Abbildung 19 verdeutlicht. Dabei symbolisieren (L), (M) und (S) im Cram'schen Sinne den großen, mittleren bzw. kleinen Substituenten am asymmetrischen C-Atom in **58**.

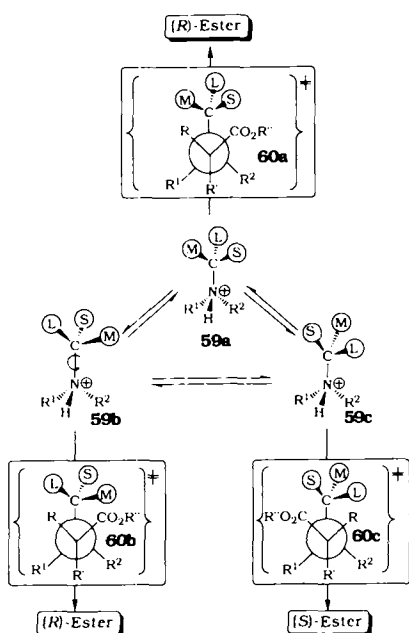


Abb. 19. Die über Gleichgewichte ineinander überführbaren Konformationen **59a-c** des intermediär gebildeten Ionenpaares durchlaufen im asymmetrischen Reaktionsschritt diastereomere Reaktionskanäle, für die nur die wahrscheinlich energieärmsten Übergangszustände **60a-c** abgebildet sind. Eine Reihenfolge der Konformationen bezüglich ihres Enthalpie- oder Entropiegehaltes aufzustellen, ist aufgrund des vorliegenden Datenmaterials nach unserer Meinung nicht eindeutig möglich.

Für die protonierten Basen **58** werden von den Autoren die drei gestaffelten Konformationen **59a-c** angenommen, die durch Drehung um die C-N-Bindung ineinander überführbar sind. Von ihnen wird **59a** als die stabilste und **59c** als die für die Protonenübertragung am wenigsten gehinderte Konformation angesehen. Aus jeder dieser Konformationen entstehen durch die Addition des Esterenolates zwei diastereomere Übergangszustände, für die erneut jeweils drei gestaffelte Konformationen formuliert werden können. Abbil-

dung 19 zeigt von diesen möglichen Konformationen jeweils nur die vermutlich energieärmsten (**60a-c**).

Die Temperaturabhängigkeit der Stereoselektion dieser Reaktion wird nun durch das Wechselspiel dieser konkurrierenden und über Gleichgewichte ineinander überführbaren Konformationen erklärt^[103, 104]. *Pracejus* et al. beschreiben diesen Sachverhalt so^[103]: „Man hat die Gründe nicht in einem temperaturbedingten Wechsel des Reaktionsmechanismus zu suchen, sondern in einem Antagonismus von Enthalpie- und Entropieeinflüssen auf die Stabilität der diastereomeren Übergangszustände“.

3.1.3. Die Isoinversionsbeziehung für die asymmetrische Estersynthese

Wertet man das publizierte Datenmaterial im Sinne der Isoinversionsbeziehung aus, d. h. transformiert man die aus den Eyring-Diagrammen ermittelten Aktivierungsenthalpie- und entropiedifferenzen für den Hoch- und Tieftemperaturbereich in die $\delta\Delta\Delta H^*$ - und $\delta\Delta\Delta S^*$ -Werte, so ergibt sich die in Abbildung 20 dargestellte Isoinversionsbeziehung mit der Isoinversionstemperatur $T_i = 210$ K. Der Korrelationskoeffizient der Isoinversionsgeraden ist > 0.99 .

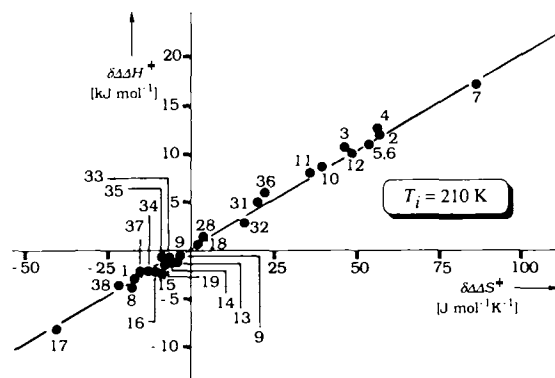


Abb. 20. Die Isoinversionsgerade für die durch chirale Basen katalysierte asymmetrische Estersynthese (8) in homogener Phase (Die Nummern entsprechen denen in Tabelle 6). Die $\delta\Delta\Delta H^*$ - und $\delta\Delta\Delta S^*$ -Werte wurden mit den Gleichungen (4) bzw. (5) ermittelt. Bei der Berechnung der zugrundeliegenden $\Delta\Delta H^*$ - und $\Delta\Delta S^*$ -Werte wurde für alle Systeme der (R)-Ester als Überschuß-Produkt angenommen, auch wenn in einigen wenigen Fällen des (S)-Enantiomer im Überschuß entstand. Die $\delta\Delta\Delta H^*$ - und $\delta\Delta\Delta S^*$ -Werte haben in diesen Fällen den richtigen Betrag, aber das falsche Vorzeichen. Die $\delta\Delta\Delta H^*$ - und $\delta\Delta\Delta S^*$ -Werte der Systeme Nr. 20-27 und 29,30 aus Tabelle 6 liegen alle zwischen -0.4 und -1.5 kJ mol^{-1} bzw. -1.4 und $-4.1 \text{ J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ und sind wegen der hohen Punktdichte in diesem Bereich nicht eingezeichnet.

Die mechanistischen Aussagen (Abb. 18, 19) lassen sich nun zwanglos auf das einfache kinetische Schema in Abbildung 13 abbilden: In einer nucleophilen Addition eines chiralen Teilchens an ein prochirales Substrat werden chirale Intermediate erzeugt, die in mehreren diastereomeren Konformationen vorliegen können und über Gleichgewichte ineinander überführbar sind.

Dies ist eine zur Ebene der Retrosplaltung alternative Selektionsebene. In einem bestimmten Temperaturbereich wird – durch Enthalpie- oder Entropiedifferenzen determiniert – eine Vorzugskonformation gebildet, aus der wiederum – durch Enthalpie- oder Entropiedifferenzen beeinflusst – die diastereomeren Reaktionskanäle zu den enantiomeren Produkten in unterschiedlichem Maße durchlaufen werden. Die Temperaturabhängigkeit der Stereoselektion gibt somit Einblick in das Wechselspiel von Enthalpie und Entropie.

An dieser Stelle sei besonders hervorgehoben, das *Pracejus* schon zu Beginn der sechziger Jahre die große Bedeutung der Temperaturabhängigkeit asymmetrischer Reaktionen für eine effiziente präparative Anwendung im vollen Umfang erkannte^[116], ohne daß die Konsequenz von den Fachkollegen in ausreichendem Maße erkannt wurde: „Vergleicht man die wenigen bisher vorliegenden Beobachtungen über die Temperaturabhängigkeit der Stereospezifität asymmetrischer Synthesen miteinander, so gewinnt man den überraschenden Eindruck, daß in der Regel Aktivierungsenthalpie- und Aktivierungsentropie-Differenzen einander entgegenwirken und daß es von der Reaktionstemperatur abhängt, welcher von beiden Faktoren überwiegt und das Vorzeichen der Spezifität bestimmt. Es bleibt abzuwarten, ob sich diese „Regel“ für eine größere Zahl von Reaktionstypen bewährt; im positiven Falle hätte das wichtige Konsequenzen für die Interpretation des sterischen Verlaufs asymmetrischer Synthesen. Das heute allgemein übliche Verfahren, aus dem Vorzeichen der Stereospezifität bei einer willkürlich gewählten Reaktionstemperatur Schlüsse auf Konformation und Konfiguration der Reaktanten zu ziehen, würde damit in Frage gestellt oder in seiner Anwendbarkeit eingeengt werden. Eine Klärung der Situation durch möglichst ausgedehnte Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Reaktionstemperatur und Stereospezifität bei asymmetrischen Synthesen erscheint deshalb dringend geboten“. – Quod erat demonstrandum.

3.2. Durch polymerfixierte chirale Amine katalysierte Addition von Alkoholen an Ketene

Eine interessante Erweiterung erfuhr das von *Pracejus* intensiv untersuchte Gebiet der aminkatalysierten Addition von Methanol an Methylphenylketen **49** durch Arbeiten von *Yamashita et al.*^[117-120]. In ihren Untersuchungen berichten sie über die temperaturabhängige Stereoselektion der Bildung von **53** bei Verwendung von chiralen Amin-Katalysatoren, die an eine polymere Matrix gebunden sind^[121-127]. Wieder zeigt sich, daß in der Eyring-Auftragung für die überwiegende Zahl der untersuchten Systeme zwei lineare Bereiche und ein Inversionspunkt auftreten, wenngleich auch Systeme beschrieben sind, die im untersuchten Temperaturbereich eine lineare Abhängigkeit der Stereoselektion erkennen lassen.

Im Lichte der Isoinversionsbeziehung ergibt sich auch für die polymerfixierten chiralen Amin-Katalysatoren im Isoinversionsdiagramm eine Nullpunktsgerade, bei der die aus der Steigung ermittelte Isoinversionstemperatur T_i identisch mit der für die von *Pracejus* untersuchten Systeme ist ($T_i = 210 \text{ K}$)^[91, 102–104].

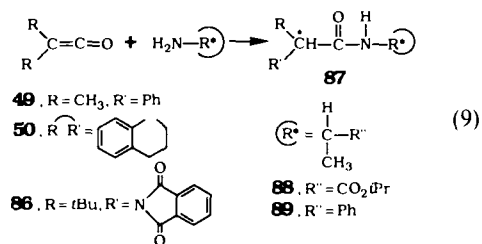
3.3. Diastereoselektive Addition von Alkoholen an Ketene

Anders, Ruch und Ugi^[23a] untersuchten eine diastereoselektive Variante der Estersynthese (8), indem sie in einer nichtkatalysierten Reaktion Phenyltrifluormethylketen mit racemischen sekundären Alkoholen umsetzten. Die stereoselektive Acylierung der Alkohole diente zur experimentellen Überprüfung des von den Autoren entwickelten stereochemischen Strukturmodells^[20 - 24]. Die Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektion wurde exemplarisch an zwei Beispielen untersucht, wobei ebenfalls Inversionspunkte im Eyring-Diagramm auftraten. Die Auswertung

im Sinne des Isoinversionsprinzips liefert $T_i = 259$ K, ein Wert, der sich von dem der katalysierten asymmetrischen Estersynthese unterscheidet. Dies ist ein Indiz dafür, daß sich die Mechanismen der Stereoselektion der katalysierten enantioselektiven und der nicht katalysierten diastereoselektiven Estersynthese unterscheiden^[294]. *Jähme und Rüchardt*^[274, 293] untersuchten ebenfalls die Addition von chiralen sekundären Alkoholen an Methylphenylketen, jedoch unter Verwendung achiraler Katalysatoren (z. B. Pyridin und 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan). Die Autoren berichten nicht nur über eine Reaktionsbeschleunigung, sondern auch über eine „drastische Steigerung der Stereoselektivität durch Zusatz achiraler Basen“. Die Auswertung der Daten für diese durch achirale Amine katalysierte diastereoselektive Addition chiraler Alkohole an Ketene ergibt eine Isoinversionstemperatur T_i von 289 K^[292, 293].

4. Asymmetrische Addition von Aminen an Ketene

Neben der katalytischen asymmetrischen Estersynthese studierte *Pracejus* auch die nucleophile Addition der chiralen primären Amine **88** und **89** an die C-C-Doppelbindung der unsymmetrisch disubstituierten Ketene **49**, **50** und **86** zu den diastereomeren Amiden **87** [Gl. (9)]^[116, 128, 129].



Im stereoselektiven Schritt dieser stöchiometrischen asymmetrischen Synthese wird ein Proton von der NH_2 -Gruppierung auf das α -C-Atom der Keten-Komponente übertragen^[271], wobei die chirale Information vom asymmetrischen C-Atom des Amins stammt. Wird (*S*)-**89** in der Reaktion eingesetzt, so ist das induzierte Chiralitätszentrum im Überschuß-Diastereomer von **87** in nahezu allen Fällen ebenfalls (*S*)-konfiguriert, das diastereomere Amid mit (*R,S*)-Konfiguration wird also nur im Unterschluß gebildet. Die Selektivität der Reaktion (9) ist rein kinetisch kontrolliert, da die gebildeten diastereomeren Amide **87** unter den gewählten Bedingungen konfigurationsstabil sind und somit nicht im thermodynamischen Gleichgewicht mit einander stehen können.

Auch hier ist zu erkennen, daß die erzielbaren *de*-Werte nicht nur von den Strukturen des Ketens und des verwendeten chiralen Amins bestimmt werden, sondern wesentlich auch von der Temperatur abhängen. Außerdem wird ein starker Lösungsmittleinfluß beobachtet. Auch diese Reaktion ist im gesamten untersuchten Temperaturbereich quantitativ, die Bildung von Nebenprodukten wird nicht beobachtet.

4.1. Der Einfluß von Temperatur und Lösungsmittel

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Systeme, deren Diastereoselektion nicht nur temperatur-, sondern auch lösungsmittelabhängig untersucht wurde.

Wertet man das Datenmaterial der Systeme aus Tabelle 7 in Form von Eyring-Diagrammen aus, so werden auch hier

Tabelle 7. Übersicht über die Ketene und chiralen Amine, deren Diastereoselektion bei der Reaktion (9) in verschiedenen Lösungsmitteln temperaturabhängig vermessen wurde.

Nr.	Keten	Amin	Solvens	Lit.
1	49	89	Methylcyclohexan	[116]
2	49	89	Toluol	[116, 124]
3	49	89	p-Xylol	[116]
4	49	89	Mesitylen	[116]
5	49	89	Di-n-propylether	[116]
6	49	89	Diethylether	[116]
7	49	89	Tetrahydrofuran	[116]
8	49	89	Ethylacetat	[116]
9	49	89	Chloroform	[116]
10	49	89	Dimethylformamid	[116]
11	49	89	Triethylamin	[116]
12	50	89	Methylcyclohexan	[116]
13	50	89	Toluol	[116]
14	50	89	p-Xylol	[116]
15	50	89	Mesitylen	[116]
16	50	89	Di-n-propylether	[116]
17	50	89	Diethylether	[116]
18	50	89	Tetrahydrofuran	[116]
19	50	89	Ethylacetat	[116]
20	50	89	Chloroform	[116]
21	50	89	Dimethylformamid	[116]
22	86	89	Toluol	[129]
23	86	88	Toluol	[129]

für den temperaturabhängigen Verlauf der Diastereoselektion in beinahe allen Systemen zwei lineare Bereiche und ein Inversionspunkt gefunden.

Für die Umsetzung des Ketens **50** mit *S*- α -Phenylethylamin **89** in Chloroform als Lösungsmittel wird im untersuchten Temperaturbereich kein Inversionspunkt beobachtet (System Nr. 20 in Tabelle 7). Ausgehend von Methylphenylketen **49** wird in Tetrahydrofuran innerhalb der Meßgenauigkeit eine temperaturunabhängige Diastereoselektion gefunden (System Nr. 7 in Tabelle 7).

In Abbildung 21 ist die Temperaturabhängigkeit der Stereoselektion einiger charakteristischer Systeme aus Tabelle 7 in Form eines Eyring-Diagramms dargestellt.

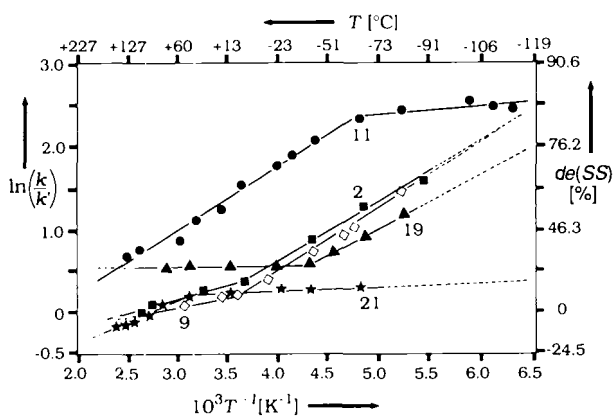


Abb. 21. Eyring-Diagramm einiger charakteristischer Systeme aus Tabelle 7 (Systeme Nr. 2, 9, 11, 19 und 21). Das Überschuß-Diastereomer ist in allen Fällen das (S,S)-Amid.

4.2. Die Isoinversionsbeziehung für die asymmetrische Amidsynthese

Aus der Steigung der Nullpunktgeraden im $\delta\Delta\Delta H^*/\delta\Delta\Delta S^*$ -Diagramm (Korrelationskoeffizient $> 0,99$) wird als Isoinversionstemperatur $T_i = 276$ K ermittelt (Abb. 22).

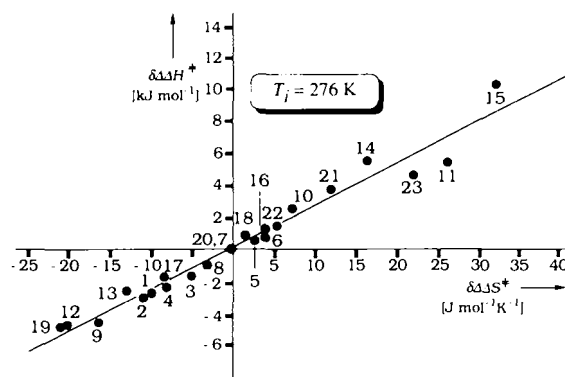


Abb. 22. Isoinversionsgerade (Korrelationskoeffizient $> 0,99$) für die stöchiometrische asymmetrische Amidsynthese nach Gleichung (9) ($T_i = 276$ K).

Die Systeme mit nur einem linearen Bereich befinden sich im Nullpunkt des $\delta\Delta\Delta H^*/\delta\Delta\Delta S^*$ -Diagramms.

Aufgrund der hohen Bruttoreaktionsgeschwindigkeit der untersuchten Reaktion (in 0,1 M Lösung ist sie noch bei Temperaturen unter -100°C in weniger als 20 Sekunden quantitativ) wurden bisher noch keine gründlichen mechanistischen Untersuchungen durchgeführt. Von den Autoren wird ein Zweistufen-Mechanismus analog dem der katalytischen asymmetrischen Estersynthese diskutiert (Abb. 23).

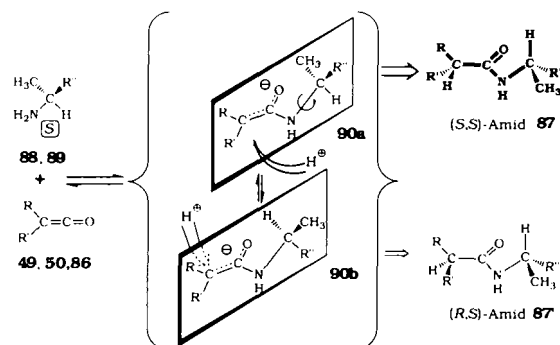
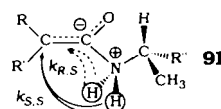


Abb. 23. Wahrscheinlicher Mechanismus für die stöchiometrische asymmetrische Amidsynthese nach Gleichung (9) mit konformativ diastereomeren Intermediaten **90a**, **b**, die eine Ammoniumenolatstruktur haben.

Im ersten Schritt soll sich ein Addukt mit Ammoniumenolat-Struktur bilden. Im stereoselektiven Schritt wandert dann ein Proton vom N- auf das α -C-Atom der Keteneinheit. Als Intermediat wird ein Ionenpaar favorisiert, das in den Konformationen **90a** und **90b** vorliegen kann, es ist jedoch auch ein resonanzstabilisiertes Anion **91** als Zwischenstufe denkbar^[130]. In beiden Fällen hängt jedoch das Ausmaß der Stereoselektion bei konstanten Reaktionsbedingungen von der relativen konformativen Anordnung des chiralen Aminteils zur Keteneinheit des Moleküls ab.



Je nach Temperatur können wieder – durch Enthalpie- und Entropieinflüsse determiniert – unterschiedliche Vorzugskonformationen eingenommen werden. Aus jeder Kon-

formation heraus eröffnen sich zwei konkurrierende diastereomere Reaktionskanäle für den Protonentransfer, deren Querschnitt erneut aufgrund von Enthalpie- und Entropieinflüssen temperaturabhängig ist.

Ausgehend von dieser Arbeitshypothese beschreiben *Pracejus et al.*^[128, 129] das Intermediat **90a** als die bevorzugte Konformation für den Tieftemperaturbereich ($T < T_{inv}$), der abhängig vom Lösungsmittel in der Regel durch negative Aktivierungsentropiedifferenzen und durch negative Aktivierungsenthalpiedifferenzen für die Diastereomerenbildung ($\Delta\Delta H_1^\ddagger, \Delta\Delta S_1^\ddagger < 0$) gekennzeichnet ist. Der Einfluß der Aktivierungsparameter auf die Stabilität des Konformers **90a** macht verständlich, weshalb mit sinkender Temperatur bevorzugt das (S,S)-Amid **87** gebildet wird.

Für den Hochtemperaturbereich ($T > T_{inv}$) wird die Konformation **90b** als die bevorzugte angenommen (im Vergleich zu **90a** ist die chirale Gruppe um 120° gedreht, so daß die CH_3 -Gruppe und das H-Atom relativ zur Carbonylgruppe in gestaffelter Form vorliegen). Bei **90b** treten im allgemeinen stärker negative Aktivierungsentropie- und Aktivierungsenthalpiedifferenzen ($\Delta\Delta H_1^\ddagger, \Delta\Delta S_1^\ddagger \ll 0$) auf, so daß in Einzelfällen auch bei Temperaturen größer 100°C das diastereomere (R,S)-Amid **87'** im Überschuß gebildet werden kann. Nach *Pracejus et al.*^[116, 128] wird hier von zwei sterisch unterschiedlichen Konkurrenzreaktionen normalerweise die sterisch stärker gehinderte energetisch benachteiligt (höheres ΔH^\ddagger), entropisch hingegen bevorzugt (höheres ΔS^\ddagger).

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß im allgemeinen die experimentell bestimmbareren Differenzen von Aktivierungsenthalpien und -entropien zweier konkurrierender Reaktionen komplex zusammengesetzte Größen sind. In ihnen spiegeln sich nicht nur die Enthalpie- und Entropiedifferenzen zweier diastereomerer Übergangszustände wider, sondern auch die Temperaturabhängigkeit des Verhältnisses, in dem Konformationsisomere von Edukten, Intermediaten und Produkten vorliegen. Als ebenfalls relevant erweisen sich das Mengenverhältnis konformationsbedingt diastereomerer Intermediate und die Temperaturabhängigkeit von Solvatationsgleichgewichten. Durch die Zugehörigkeit aller Systeme zur Isoinversionsgeraden ergibt sich, daß sich trotz der Komplexität der ermittelten Aktivierungsparameterdifferenzen $\Delta\Delta H_{1,2}^\ddagger$ und $\Delta\Delta S_{1,2}^\ddagger$ deren Einfluß auf das komplexe Reaktionsgeschehen in einfacher Weise darstellt. Auch hier gilt: In dem Maße, in dem die Entropie in einem bestimmten Temperaturbereich an Einfluß gewinnt, wird der Einfluß der Enthalpie zurückgedrängt.

Die starke Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion sowie im besonderen Maße die Temperaturabhängigkeit der Stereoselektion machen das Auftreten von polaren Intermediaten während der Reaktion wahrscheinlich. Ein konzertierter Mechanismus, der in der Literatur ebenfalls diskutiert wird^[130] und in Abbildung 24 schematisch dargestellt ist, kann den konkurrierenden Einfluß von Enthalpie und Entropie im Sinne der Isoinversionsbeziehung nicht erklären. Bei einem konzertierten Mechanismus wäre das Ausmaß der Stereoselektion ausschließlich durch die Differenz der freien Aktivierungsenthalpien ΔG^\ddagger für den *re*-Seiten- und den *si*-Seiten-Angriff determiniert. Inversionspunkte im Eyring-Diagramm dürften hier somit nicht beobachtet werden. Damit ist ein konzertierter Mechanismus unwahrscheinlich.

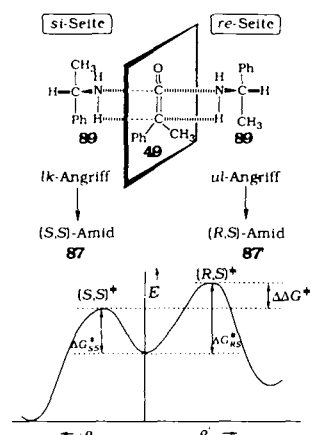
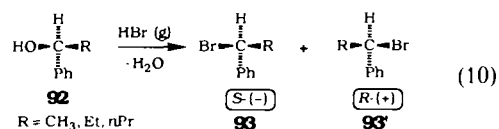


Abb. 24. Hypothetischer konzertierter Mechanismus für die stöchiometrische asymmetrische Amidsynthese nach Gleichung (9) [130].

Ugi et al. sowie *Ruch et al.*^[123] und *Youn*^[127, 31] untersuchten ebenfalls die Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektion bei der asymmetrischen Amidsynthese (9). Bei der Umsetzung von Phenyltrifluormethylketen mit Phenylethylamin **89** und chiralen α -Ferrocenylalkylaminen in verschiedenen Lösungsmitteln treten im Eyring-Diagramm ebenfalls Inversionspunkte auf. Eine unabhängige Auswertung dieses Datenmaterials führt zu einer Isoinversionsbeziehung mit $T_i = 276\text{ K}$. Diese Temperatur ist identisch mit der für die von *Pracejus* untersuchten Systeme.

5. Nucleophile Substitutionen

In der mechanistischen Studie von *Levene et al.*^[131] über nucleophile Substitutionen werden in der Temperaturabhängigkeit der Enantioselektivität der Reaktion (10) ebenfalls Inversionspunkte beobachtet^[1304]. Chirale sekundäre Alkohole des Typs **92** werden mit gasförmigem HBr zu den Bromiden **93** und **93'** umgesetzt. Der Enantiomerenüberschuß,



der auch ein Maß für das Verhältnis von Retention zu Inversion ist, wurde durch Messung des Drehwertes bestimmt. Dies ist möglich, da die Produkte unterhalb von 0°C nicht und darüber nur langsam racemisieren. In homogener Phase, d.h. in einem Lösungsmittel, beobachtet man dagegen vollständige $\text{S}_{\text{N}}2$ -Inversion. Die Reaktion wurde im Temperaturbereich von -80 bis $+20^\circ\text{C}$ untersucht.

Bei **92** mit $\text{R} = \text{Me}$ und $\text{R} = \text{Et}$ nimmt der Drehwert des Gemisches aus **93** und **93'** mit steigender Temperatur von maximaler Linksdrehung (Retention) auf 0° (bei -36°C) ab, um danach einen Höchstwert an Rechtsdrehung (Inversion) (bei -30°C) zu erreichen. Bei weiterer Erhöhung der Temperatur wird der gemessene Drehwert wieder kleiner. Die Verbindung **92** mit $\text{R} = \text{nPr}$ zeigt eine ähnliche Temperaturabhängigkeit der Enantioselektion, allerdings bleiben die gemessenen Drehwerte im Bereich der Linksdrehung (Retention), so daß nur ein Minimum an Linksdrehung (bei -20°C) auftritt.

Alle Systeme aus Gleichung (10) weisen im Eyring-Diagramm zwei lineare Bereiche mit den zugehörigen Inver-

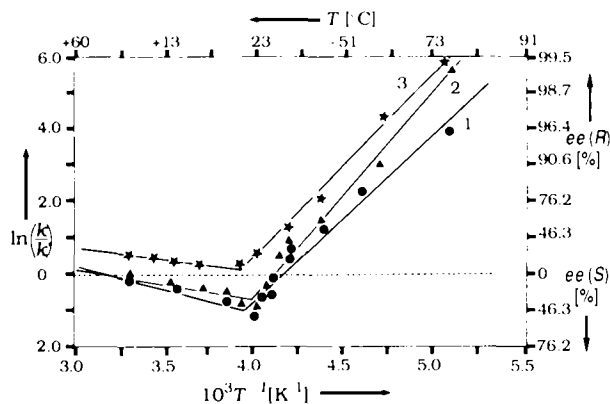


Abb. 25. Eyring-Diagramm der Systeme, die in Reaktion (10) untersucht wurden (Numerierung wie in Tabelle 8).

sionspunkten auf (Abb. 25). Die aus dem Eyring-Diagramm ermittelten Aktivierungsenthalpie- und Aktivierungsentropiedifferenzen $\Delta\Delta H_{1,2}^{\ddagger}$ und $\Delta\Delta S_{1,2}^{\ddagger}$ sowie die dazu gehörenden Inversionstemperaturen T_{inv} sind in Tabelle 8 zusammen-

Tabelle 8. Aktivierungsparameterdifferenzen $\Delta\Delta H_{1,2}^{\ddagger}$ und $\Delta\Delta S_{1,2}^{\ddagger}$ für den Hoch- und den Tieftemperaturbereich mit Inversionstemperaturen T_{inv} für die Reaktion (10) sowie die daraus nach Gleichung (4) und (5) ermittelten Parameter $\delta\Delta H^{\ddagger}$ bzw. $\delta\Delta S^{\ddagger}$.

R in Nr. 92	$\Delta\Delta H_{1,2}^{\ddagger}$ [kJ mol ⁻¹]	$\delta\Delta H^{\ddagger}$ [kJ mol ⁻¹]	$\Delta\Delta S_{1,2}^{\ddagger}$ [J mol ⁻¹ K ⁻¹]	$\delta\Delta S^{\ddagger}$ [J mol ⁻¹ K ⁻¹]	T_{inv} [K] ([°C])
1 CH ₃	+ 11.1 38.0	49.1	+ 36.6 161.4	198.0	248 (- 25)
2 Et	+ 7.2 - 47.4	54.5	+ 22.7 - 200.2	- 222.9	245 (- 28)
3 nPr	+ 5.4 - 42.6	48.1	+ 21.5 172.3	- 193.9	248 (- 25)

mengefaßt. Die Steigung der erhaltenen Isoinversionsgerade in Abbildung 26 liefert eine Isoinversionstemperatur von $T_i = 250$ K.

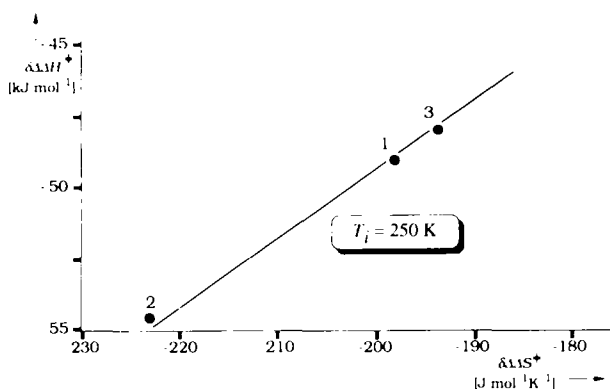


Abb. 26. Isoinversionsdiagramm der nucleophilen Substitution (10) mit $T_i = 250$ K (Korrelationskoeffizient > 0.99).

In der Literatur werden drei idealisierte Mechanismen der nucleophilen Substitution unterschieden: Der S_N1 -, der S_N2 - und der S_Ni -Mechanismus. Der Übergang zwischen S_N2 -(Inversion) und S_N1 -Mechanismus (Retention und Inversion) wird als fließend angesehen und ist abhängig von vielen

Randbedingungen. Außerdem gibt es den selteneren S_Ni -Mechanismus, der zur Retention führt.

In den untersuchten Fällen wird im Tieftemperaturbereich gerade der S_Ni -Mechanismus beobachtet. Er bewirkt nicht nur eine Reaktionsbeschleunigung, sondern bei diesem Mechanismus läßt sich sogar das Primäraddukt **94** aus Alkohol E* und HBr isolieren (Abb. 27). Bei höherer Temperatur zerfällt dieses Intermediat allerdings leicht, so daß dann der S_N2 - oder der S_N1 -Mechanismus an Bedeutung gewinnt und Inversion bzw. in untergeordnetem Maße, auch Retention beobachtet wird. Das temperaturabhängige Wechselspiel zwischen den konkurrierenden Reaktionskanälen des S_N1 -, S_N2 - und S_Ni -Mechanismus ist in Abbildung 27 schematisch dargestellt.

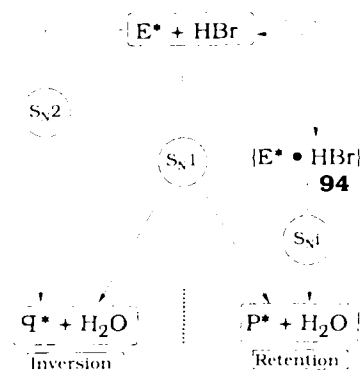


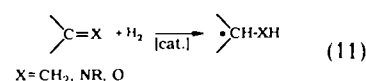
Abb. 27. Schematische Darstellung der konkurrierenden Reaktionskanäle von S_N1 -, S_N2 - und S_Ni -Mechanismus, die je nach Gewichtung zu einem unterschiedlichen Verhältnis von Retention und Inversion im Produkt führen. Das Ausmaß der Enantioselektion wird durch das Ausmaß der Dominanz eines der möglichen Reaktionskanäle determiniert, und deren Querschnitt wird wiederum durch das temperaturabhängige Wechselspiel von Aktivierungsenthalpie- und Aktivierungsentropiedifferenzen bestimmt.

Im Tieftemperaturbereich sind die für die Bildung von **94** verantwortlichen Aktivierungsenthalpien und -entropien hoch. Im Hochtemperaturbereich sind beide Aktivierungsparameter klein, allerdings ist eine klare Abhängigkeit von der Struktur des eingesetzten Alkohols **92** erkennbar. Offenbar nimmt bei größeren Resten der S_N2 -Anteil durch sterische Hinderung zunehmend ab, so daß auch das Ausmaß der Enantioselektion im Hochtemperaturbereich durch den Wechsel von S_N2 nach S_N1 verringert wird. Der geringere S_N2 -Anteil bei **92** mit R = nPr bewirkt, daß bei dieser Reaktion der linksdrehende Bereich nicht verlassen wird.

6. Übergangsmetall-katalysierte Hydrierungen

6.1. Allgemeines

Die katalytische Hydrierung von prochiralen Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Heteroatom-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen unter Bildung eines oder mehrerer Chiralitätszentren ist ein intensiv bearbeitetes Gebiet der Organischen Chemie [Gl. (11)]^[132-139, 144]. Derartige Hydrierungen können



nicht nur nach dem Phasenzustand des verwendeten Katalysators in homogene^[140–143] und heterogene Katalysen^[19, 132–135, 275] unterteilt werden, sondern auch ihre Unterscheidung nach der Art der Chiralitätserzeugung ist sinnvoll, wie es Abbildung 28 für die C-C-Doppelbindungshydrierung schematisch zeigt.

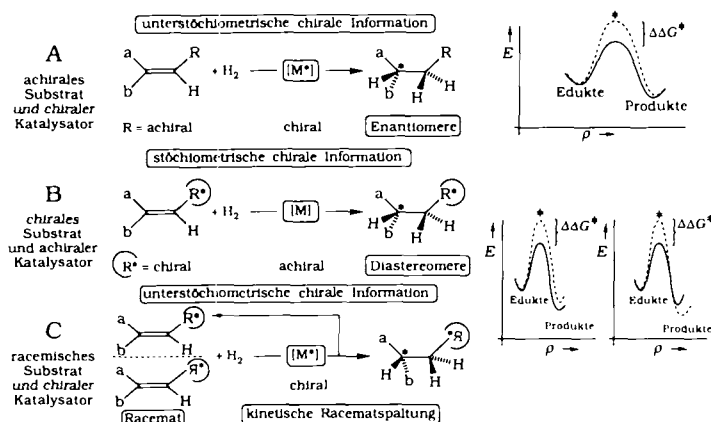


Abb. 28. Einteilung der katalytischen C-C-Doppelbindungshydrierungen nach der Art der Chiralitätserzeugung.

Einerseits kann die chirale Information durch entsprechende Substitution der prochiralen Einheit im Substrat selbst enthalten sein, so daß bei Verwendung von achiralen Katalysatoren Diastereomere entstehen (Fall B). Hierbei wird die chirale Information in stöchiometrischer Menge benötigt. Andererseits können mit chiralen Katalysatoren Doppelbindungen in chirale Zentren verwandelt werden, wobei die chirale Information zur Erzeugung von Enantiomeren nur in unterstöchiometrischer Menge vorhanden zu sein braucht (Fall A). Auf diese Weise werden große Mengen einer optisch aktiven Verbindung erzeugt und dazu nur eine relativ geringe Menge eines chiralen Übergangsmetall-Katalysators benötigt. Durch die Multiplikation der chiralen Information hat diese enantioselektive Katalyse Interesse in vielen Bereichen der Chemie hervorgerufen (chirale Amplifikation). Ein weiteres Anwendungsgebiet der homogenen Hydrierung in der stereoselektiven Synthese ist die kinetische Racematspaltung (Fall C)^[143, 145–146]. Bei racemischen Edukten führt die Enantioselektion im Laufe der Hydrierung zur Racematspaltung; dabei nimmt die optische Reinheit des Produkts mit der Zeit ab, die des Edukts zu.

6.2. Enantioselektive katalytische Hydrierung in homogener Phase

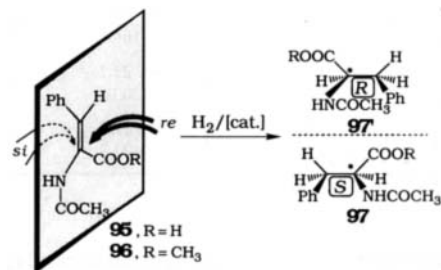
Die gegenwärtige Generation homogener Katalysatoren ist bezüglich Aktivität, Selektivität und milden Reaktionsbedingungen durchaus mit Enzymen vergleichbar. Außerdem ermöglicht die Hydrierung in homogener Phase bei Substraten mit mehreren reaktiven Gruppen eine so hohe Regioselektivität („Ortsspezifität“), wie sie mit heterogenen Katalysatoren in der Regel nicht zu erreichen ist.

Obwohl bei speziellen Substraten schon mit einzähnigen optisch aktiven Phosphanen als Katalysator-Komponenten hohe optische Induktionen erzielt wurden^[151], brachte erst der Übergang zu chelatbildenden Phosphanen entscheidende Verbesserungen der optischen Ausbeute^[152].

Das große Synthesepotential der Hydrierung in homogener Phase ist seit den sechziger Jahren bekannt. Über die erste homogene enantioselektive Katalyse mit einem Übergangsmetallsystem in der Organischen Chemie wurde 1966 von Noyori et al. berichtet^[147]. 1968 entdeckten dann unabhängig voneinander Horner et al.^[148] sowie Knowles et al.^[149], daß sich prochirale Olefine mit Rhodiumkomplexen vom Typ des Wilkinson-Katalysators^[150], die optisch aktive Phosphanliganden enthalten, enantioselektiv hydrieren lassen. Sowohl die außerordentlich milden Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur, Wasserstoff von Atmosphärendruck) als auch die Möglichkeit, Didehydroaminosäuren und deren Ester zu Aminosäure-Derivaten in hohen Enantioselektivitäten zu hydrieren, verschafften der Hydrierung in homogener Phase weltweite Aufmerksamkeit: „The development of stereoselective homogeneous phase catalysis hydrogenation methods is one of the glorious chapters of synthetic organic chemistry“^[132].

Die systematischen Untersuchungen gipfelten dann vor einigen Jahren in der Entwicklung eines industriellen Prozesses zur Herstellung von L-Dopa, einem Arzneimittel gegen den Parkinsonismus^[153, 154]. In der Folgezeit wurden hunderte optisch aktiver Phosphate und zahllose prochirale Substrate getestet, und zwar nicht nur in der enantioselektiven Hydrierung, sondern auch in der Übergangsmetall-katalysierten enantioselektiven Hydrosilylierung, Hydroformylierung und in ähnlichen Reaktionen^[155–159].

Bei der mechanistischen Untersuchung der enantioselektiven Hydrierung in homogener Phase nehmen die Rhodium-Chelatphosphan-Systeme eine Spitzenstellung ein, und (Z)-2-N-Acetylaminoacrylsäure, Itaconsäure, (Z)- α -N-Acetylamino- und (Z)- α -N-Benzoylaminozimtsäure sowie ihre Ester sind die bei weitem am besten untersuchten Substrate,



Schema 2. Katalytische Hydrierung von **95** und **96**. Typische Reaktionsbedingungen: 1 g Substrat in 20 mL Methanol, 1.1 bar H₂, 25 °C, 10 h, Katalysator: Substrat \approx 1 : 200. **97** (R = H): $[x]_D^{25} = +46.0$ (c = 1.0, EtOH); **97** (R = Me): $[x]_D^{25} = +101$ (c = 1.0, CHCl₃).

so daß sie zu Standardsubstraten bei der Erprobung neuer Ligandensysteme geworden sind^[139, 160–166, 173]. Schema 2 zeigt exemplarisch die Hydrierung von (Z)- α -N-Acetylaminozimtsäure **95** und ihrem Methylester **96** zu den Phenylpropansäure-Derivaten **97/97'**.

6.2.1. Betrachtungen zum Mechanismus der Rhodium-katalysierten Hydrierung in homogener Phase

Nach mechanistischen Untersuchungen von Halpern et al. läßt sich für den achiralen Fall der Hydrierung in homogener Phase der Katalysezyklus in vier fundamentale Schritte unterteilen, die in Abbildung 29 für die [Rh(diphos)]⁺-katalysierte Hydrierung von **96** vereinfacht aufgezeigt sind^[167–171]. Dieser Katalysezyklus ist durch kinetische Messungen und durch spektroskopische Charakterisierung der auftretenden Intermediate belegt.

Als Katalysatorvorläufer dient das ionische Dien-Addukt **98**. Durch Aufnahme von Wasserstoff wird das Dien abge-

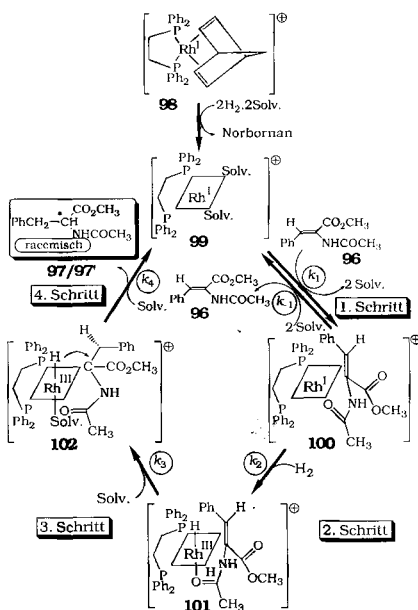


Abb. 29. Die vier fundamentalen Schritte des Katalysezyklus am Beispiel der $[\text{Rh}(\text{diphos})]^+$ -katalysierten Hydrierung von **96** nach Halpern et al. [167–171]. Die Abbildung zeigt nur den Zyklus für das Entstehen eines Enantiomers. Da der Katalysator achiral ist, ist der spiegelbildliche Katalysezyklus gleichberechtigt, so daß das Racemat **97/97'** erzeugt wird (Solv. = Solvens).

sättigt und durch Solvensmoleküle substituiert, so daß der solvatisierte Komplex **99** entsteht, der den eigentlichen Startpunkt des Katalysezyklus darstellt. Als erster Schritt folgt nun die schnelle Einstellung eines Gleichgewichts unter Bildung des Katalysator-Substrat-Komplexes **100**, wobei das Substrat über die Doppelbindung und die Amidgruppe an das Zentralatom koordiniert ist. Der zweite, bei Raumtemperatur geschwindigkeitsbestimmende Schritt im Katalysezyklus ist die irreversible oxidative Addition von Wasserstoff an das Zentralatom unter Bildung des oktaedrischen Komplexes **101**. Die wiederum irreversible Übertragung eines Wasserstoffatoms auf eines der beiden sp^2 -hydridisierten C-Atome führt zu einer Alkylrhodium-Zwischenstufe, die durch Aufnahme eines Solvensmoleküls in den oktaedrischen σ -Alkylkomplex **102** übergehen kann. Durch irreversible reductive Eliminierung wird das Aminosäure-Derivat freigesetzt und die aktive Katalysatorspezies für eine Wiederholung des katalytischen Zyklus zurückgebildet. Kinetische Messungen haben ergeben, daß dieser letzte Schritt bei Temperaturen kleiner -40°C aufgrund der hohen Aktivierungsenthalpie geschwindigkeitsbestimmend wird. Die kinetischen Parameter des untersuchten Systems nach [167] sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Je nach Katalysortyp, Substrat und Reaktionsbedingungen werden jedoch unterschiedliche Reihenfolgen der

Tabelle 9. Geschwindigkeitskonstanten und Aktivierungsparameter der $[\text{Rh}(\text{diphos})]^+$ -katalysierten Hydrierung von **96** bei 25°C nach [167].

Schritt	k bei 25°C	ΔH^\ddagger [kJ mol $^{-1}$]	ΔS^\ddagger [J mol $^{-1}$ K $^{-1}$]
1	$k_1 = 1.4 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ $k_{-1} = 5.2 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$	– 77	– 8.3
2	$k_2 = 1.0 \times 10^2 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	26	–115.8
3	$k_3 > 1 \text{ s}^{-1}$	–	–
4	$k_4 = 23 \text{ s}^{-1}$	71	25

Einzelsschritte diskutiert^[132, 135a, 163, 174–176]. So unterscheidet man eine „Unsaturated Route“ oder „Olefine Route“^[167–171] (Komplexierung des Substrats vor der oxidativen Addition des Wasserstoffs, Weg B in Abb. 30) und eine „Hydride Route“^[174–176], in der diese beiden Schritte vertauscht sind (Weg A in Abb. 30).

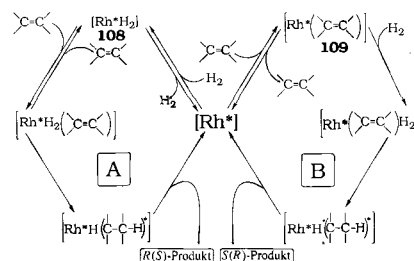


Abb. 30. Je nach Katalysortyp, Substrat und Reaktionsbedingungen unterscheidet man bei der Doppelbindungshydrierung in homogener Phase die „Unsaturated“ oder „Olefine Route“ (Weg B) und die „Hydride Route“ (Weg A). Beim Reaktionszyklus B wird nach der Komplexierung des Substrats als **109** der Wasserstoff oxidativ addiert, beim Zyklus A entsteht zunächst der H_2 -Komplex **108** ($[\text{Rh}^*] = \text{chiraler Phosphanrhodium-Chelatkomplex}$).

Für die enantioselektive Variante der Hydrierung prochiraler Substrate mit Rhodium-Katalysatoren, die chirale Phosphan-Chelatliganden enthalten, in homogener Phase muß das mechanistische Schema in Abbildung 29 so erweitert werden, daß die Zwischenstufen jeweils in zwei diastereomeren Formen diskutiert werden. Die auftretende Selektivität wird hierbei auf zwei konkurrierende, diastereomere Reaktionscyclen zurückgeführt. Nach dem in Abbildung 31 wiedergegebenen Mechanismus wird die Stereochemie des Produkts durch die primäre Komplexierung des Substrats an den chiralen Katalysator festgelegt. Das Ausmaß der Enan-

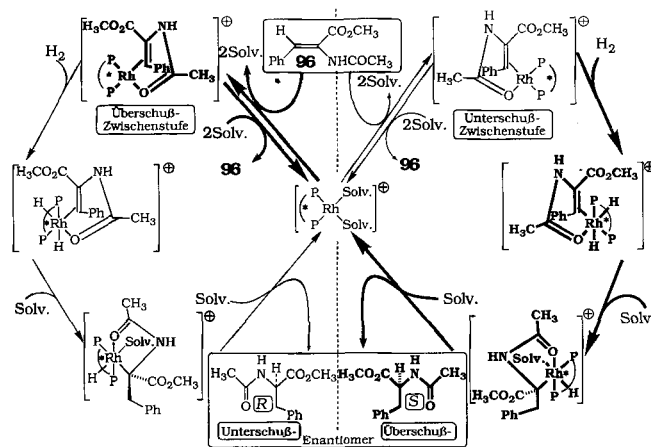
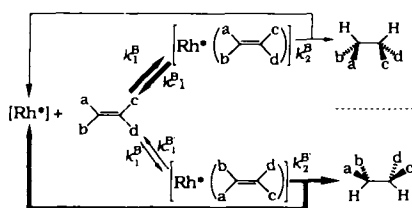


Abb. 31. Enantioselektive Variante der Olefine Route. Die Abbildung zeigt die beiden diastereomeren Katalysezyklen bei Verwendung von Rhodium-Katalysatoren, die chirale Phosphan-Chelatliganden (P^*P) enthalten (Solv. = Solvens).

tioselektion in der Bruttoreaktion der katalytischen Hydrierung wird hingegen durch den ersten irreversiblen Schritt im Katalysezyklus, die oxidative Addition von Wasserstoff, bestimmt.

Ausgehend von dem in Abbildung 31 dargestellten Mechanismus der Enantioselektion lassen sich zwei Grenzfälle

diskutieren: Das Überschuß-Enantiomer entsteht aus dem bevorzugt gebildeten Katalysator-Substrat-Komplex oder es geht auf das im Unterschluß gebildete diastereomere Intermediat zurück, wenn dieses eine weit größere Reaktivität gegenüber Wasserstoff aufweist, als das Überschuß-Intermediat. Die Bildung des überschuß-Enantiomers aus dem im Unterschluß gebildeten Intermediat ist nach den mechanistischen Untersuchungen von Halpern wahrscheinlich. Werden die Aussagen über den Mechanismus in den Abbildungen 30 und 31 auf das kinetische Schema einer Isoinversionsbeziehung (Abb. 13) übertragen, so läßt sich diese asymmetrische Katalyse vereinfacht gemäß Schema 3 beschreiben^[167, 170–172].



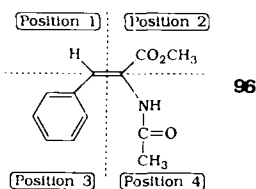
Schema 3. Gemäß Abbildung 13 gestaltetes kinetisches Schema der katalytischen asymmetrischen Hydrierung.

k_1^B und k_1^W symbolisieren hier die Bruttogeschwindigkeitskonstanten für die Bildung der diastereomeren Katalysator-Substrat-Addukte, und k_2^B und k_2^W fassen die Geschwindigkeitskonstanten der Reaktionsschritte zusammen, die ausgehend von den Intermediaten zu den hydrierten Produkten führen. Die von Halpern postulierte Gewichtung der Geschwindigkeitskonstanten, wie sie in Schema 3 angedeutet ist, ist schematisch in Abbildung 15 dargestellt.

Der Enantiomerenüberschuß bei der Hydrierung prochiraler Olefine mit chiralen Übergangsmetallkatalysatoren in homogener Phase wird durch Eigenschaften des Substrats (Substitutionsmuster der prochiralen Doppelbindung), des Katalysator-Komplexes (Ladung, Zentralatom, Liganden, z. B. einzählige Liganden/Chelatliganden, Art der Chiralität im Liganden, Natur des koordinierten Phosphoratoms (Phosphan, Aminophosphan, Phosphit usw.)) sowie durch die Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, H_2 -Druck, Aminzusatz) beeinflusst.

6.2.2. Der Einfluß der Substratstruktur

Obwohl die durch Phosphanrhodium-Komplexe katalysierte Hydrierung einer der elegantesten Methoden zur Synthese chiraler Verbindungen in hohen optischen Ausbeuten ist, können nur wenige Substrate mit Erfolg eingesetzt werden^[132]. Dennoch ist die Korrelation zwischen der Substratstruktur und den erzielbaren Enantiomerenüberschüssen ein intensiv bearbeitetes Gebiet (Schema 4)^[160].



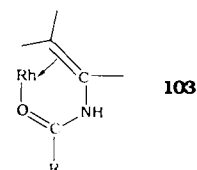
Schema 4. Identifizierung der Substituentenpositionen für die Analyse des Einflusses der Substratstruktur auf den Enantiomerenüberschuß bei der katalytischen asymmetrischen Hydrierung.

Systematische Untersuchungen haben gezeigt, daß die Phenylgruppe von **96** in Position 3 durch alle Arten von Alkyl- und Arylgruppen ersetzt werden kann, sogar durch Wasserstoff.

Das Wasserstoffatom in Position 1 kann durch keine andere Funktionalität substituiert werden. Obwohl (*E*)- und (*Z*)-isomere Substrate in einigen Fällen zur gleichen Produktkonfiguration führen, werden die (*Z*)-konfigurierten Substrate häufig schneller und selektiver hydriert^[160, 177].

Die Funktionalität in Position 2 muß elektronenziehend sein^[178]. Carboxyl-, Carboxylat-, Keto-, Carbonyl- und Cyangruppen geminal zur Amidfunktion sind in gleicher Weise geeignet, hohe Enantiomerenüberschüsse zu produzieren, obwohl die freie Carboxylfunktion bisher bevorzugt verwendet worden ist. Untersuchungen mit verschiedenen Carbonsäureestern ergaben, daß der *ee*-Wert nicht wesentlich durch den sterischen Anspruch des Alkoholrestes beeinflusst wird^[179, 180]. Bei Verwendung chiraler Alkohole läßt sich in einigen Fällen auch eine Doppelinduktion beobachten.

Der in Position 4 befindliche Substituent ist für die Erzeugung hoher Enantiomerenüberschüsse der wichtigste. Substituenten wie NHCOR, OCOR und CH_2COOR enthalten in β -Position zur C-C-Doppelbindung eine Carbonylgruppe. Bei der Komplexbildung der Doppelbindungs- und der Carbonylfunktionalität an das Rhodiumatom des Katalysators bildet sich dann ein Chelatkomplex der Struktur **103**^[160, 181].



Als Substrate dienen gewöhnlich *N*-Acetyl und *N*-Benzoyl-amine^[132].

6.2.3. Der Einfluß des Zentralatoms

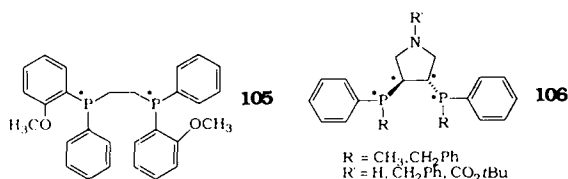
Für die katalytische Doppelbindungshydrierung in homogener Phase weisen Rhodiumkomplexe die höchste Aktivität und Selektivität auf^[132]. Chirale Phosphanrhodium-Komplexe^[182] sind ihren Rhodiumanaloga in diesen Hydrierungsreaktionen im allgemeinen unterlegen, und nur wenige Beispiele für enantioselektive Doppelbindungshydrierungen mit Cobalt^[183] und Titankomplexen^[184] sind beschrieben. Kationische und neutrale Rhodiumkomplexe erzeugen bei gleichem chiralem Phosphanliganden unterschiedliche Enantioselektivitäten, wobei eine allgemeingültige Korrelation zwischen der Ladung des Komplexes und dem erzielbaren *ee*-Wert bisher nicht nachzuweisen war^[132, 166].

6.2.4. Der Einfluß der Ligandenstruktur

Träger der chiralen Information, die auf das Substrat übertragen wird, ist bisher in Phosphanrhodium-Komplexen immer das Ligandensystem^[155, 160]. Mit der umfangreichen experimentellen Bearbeitung konnte die Entwicklung von Modellen nicht Schritt halten, so daß die asymmetrische Katalyse auch heute noch weitgehend auf Empirie be-

ruht^[132, 135, 156, 160]. Trotzdem lassen sich inzwischen einige Kriterien definieren, die optisch aktive phosphorhaltige Liganden erfüllen müssen, wenn man bei einer asymmetrischen Hydrierung eine hohe optische Ausbeute erreichen will. Dazu gehören nach *Kagan et al.*^[267] und *Brunner*^[155] Zweizähigkeit, die Möglichkeit zur Bildung eines konformativ starren Chelatringes und Arylsubstituenten an den Phosphor-Atomen der Chelatliganden. Die Zweizähigkeit ist dabei besonders wichtig. Phosphor-Chelatliganden sind bezüglich der Selektivität weitaus effektivere Liganden als Monophosphane^[139, 152]. In Komplexen mit einzähligen Phosphanen ist jedes Rotamer bezüglich der Metall-Phosphor-Bindung eine eigene Katalysatorspezies mit einer bestimmten *R/S*-Selektivität, während in Komplexen mit Chelatliganden die freie Drehbarkeit um die Metall-Phosphor-Bindung aufgehoben ist.

Bei den meisten der chiralen 1,2-Diphosphinoethane befinden sich die Stereozentren im Kohlenstoffgerüst^[139], die effektivsten in der Kette aus zwei Kohlenstoffatomen, die die Phosphoratome verbinden^[132]. Bisphosphane mit Phosphoratomen als Stereozentren sind nur wenige bekannt. Ein Beispiel ist das Phosphan dipamp **105**^[163]. Beispiele für 1,2-Diphosphinoethane, die Phosphor- und Kohlenstoffatome als Stereozentren enthalten, sind noch seltener. Zu den wenigen gehören die von *Nagel, Rieger et al.* beschriebenen Bis(alkylphenylphosphino)pyrrolidine **106**^[185, 186].



Die überwiegende Mehrheit der Bisphosphane bildet mit Rhodium fünf- und siebengliedrige Chelatringe^[132]. Wenn gleich effiziente Katalysatoren inzwischen in beiden Gruppen zu finden sind, stellen die Fünfringchelate noch die größere Zahl hochselektiver Katalysatorsysteme^[139]. Nur sehr wenige chirale Phosphanliganden sind beschrieben, die sechsgliedrige Chelate bilden^[142]. Achtgliedrige und größere Ringsysteme scheinen zu flexibel für einen effektiven Chiralitätstransfer zu sein^[132].

Die überwiegend verwendeten fünf- und siebengliedrigen Chelatkomplexe mit Rhodium sind wegen ihrer nichtplanaren Anordnung konformativ chiral^[132, 173a] (Abb. 32). Die Einführung chiraler Liganden führt zur Bildung einer stark begünstigten Vorzugskonformation. Im Falle eines gewellten fünfgliedrigen Rhodium-Chelatkomplexes ist dies eine λ -**106a** oder eine δ -Konformation **106b**^[187], die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten. Analog läßt sich für siebengliedrige Chelatringe in der Sesselform eine λ -**107a** und eine δ -Konformation **107b** formulieren^[173a].

Nach Vorstellungen von *Pavlov et al.*^[176, 185] existiert eine strenge Korrelation zwischen der Katalysator-Konformation und der Konfiguration des Überschuß-Enantiomers, da die chirale Information durch die Konformation des Chelatringes im Katalysator auf das Substrat übertragen wird. Diese Korrelation besagt, daß die fünfgliedrigen Chelatkomplexe mit λ -Konformation (**106a**) und die siebengliedrigen Chelatkomplexe mit Sessel- λ -Konformation (**107a**) **95** in (*S*)-konfiguriertes **97** umwandeln, während mit **106b** und

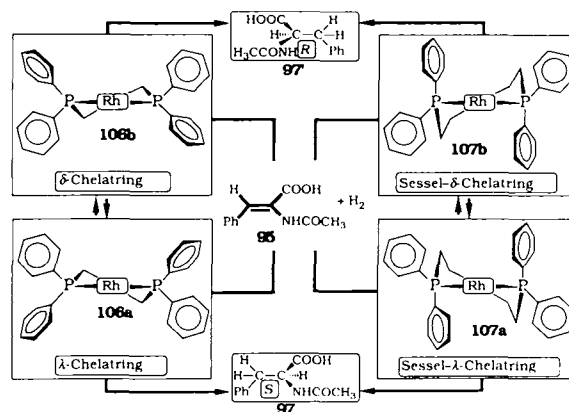


Abb. 32. Korrelation zwischen der Konformation chiraler Bisphosphanrhodium-Komplexe und der Konfiguration des Überschuß-Enantiomers bei der Doppelbindungshydrierung in homogener Phase.

107b (*R*)-konfiguriertes **97'** entsteht. Für Bisphosphanrhodium-Komplexe mit C_2 -Achse ist die stereochemische Beziehung zwischen Katalysator-Konformation und Produkt-Konfiguration in Abbildung 32 schematisch dargestellt^[188].

In Chelatkomplexen mit chiralen Phosphorzentren beeinflusst die Konfiguration am Phosphoratom lediglich das Ausmaß der Enantioselektion, die induzierte Konfiguration im Überschuß-Diastereomer bleibt jedoch erhalten^[185]. Die Arylsubstituenten an den Phosphoratomen fungieren bei der asymmetrischen Doppelbindungshydrierung als die eigentlichen Überträger der Chiralität. Als Konsequenz der Wellung des Chelatringes können sich die Phenylgruppen in äquatorialer oder axialer Stellung befinden (siehe Abb. 32). Da die geminalen Phenylringe fast senkrecht zueinander angeordnet sind, werden die beiden Anordnungen als „face exposed“ und „edge exposed“ unterschieden. Die Anordnung der Phenylringe am Phosphoratom bedingt also eine Chiralität, die durch die Wellung der Chelatringe bestimmt wird. Die chirale Information wird dann von den Asymmetriezentren im Chelatring über die Phosphorphenylgruppen auf die katalytisch aktiven Koordinationsstellen am Metall übertragen.

Nach Vorstellungen von *Brunner*^[155, 189] ist dieser Chiralitätstransfer aus dem Ligandensystem mit einer „Informationsnivellierung“ oder sogar mit einem vollständigen Informationsverlust verbunden.

Ausgehend von dieser These wurde ein Konzept entwickelt, das induzierende Chiralitätszentrum im Katalysator unmittelbar an die Stelle zu setzen, an der der Chiralitätstransfer stattfindet. Mit Molybdänkomplexen konnte dann dieses Konzept der direkten Wechselwirkung zwischen dem induzierenden Chiralitätszentrum und den Koordinationsstellen am Metallatom in einigen Fällen erfolgreich angewendet werden.

Das für katalytische asymmetrische Reaktionen entwickelte Arbeitsmodell der durch die Katalysator-Konformation gesteuerten Produkt-Konfiguration^[176] zeigt eine nahe Verwandtschaft zum statischen Abschirmungsmodell für stöchiometrische asymmetrische Synthesen nach *Schmieder* und *Helmchen*^[16].

Aufgrund des umfangreichen Datenmaterials läßt sich zwar vorhersagen, welche Substrate und welche Rhodium-Ligand-Systeme zu hohen Enantiomerenüberschüssen führen. Es ist jedoch zur Zeit nicht möglich, für ein bestimmtes Substrat das optimale Katalysatorsystem vorauszusagen und umgekehrt^[132, 160]. Weiterhin wird die Selektivität eines Katalysators wesentlich durch die Reaktionsbedingungen

beeinflusst, die für eine gegebene Katalysator-Substrat-Kombination experimentell ermittelt werden müssen.

6.2.5. Der Einfluß des Lösungsmittels

Bei vielen Systemen treten beachtliche Solvenseffekte auf^[201], da nach den mechanistischen Vorstellungen (siehe Abb. 29 und 31) Solvensmoleküle im Katalysezyklus involviert sind^[132, 162]. (Als Lösungsmittel verwendet werden Alkohole, vorwiegend Methanol, Benzol, Benzol-Alkohol-Gemische, THF und Wasser-Alkohol-Gemische.) Eine direkte Korrelation zwischen einer Lösungsmiteleigenschaft (z. B. der Dielektrizitätskonstante) und dem Enantiomerenüberschuß ist nur für sehr wenige C-C-Doppelbindungshydrierungen in homogener Phase beschrieben, so daß Lösungsmiteinflüsse für ein bestimmtes Katalysator-Substrat-System im allgemeinen als nicht voraussagbar gelten.

Nach Annahmen von Pavlov et al. sollen jedoch Lösungsmittel mit hohen Dielektrizitätskonstanten die Hydride-Route (Abb. 30, Weg A) wesentlich stärker inhibieren als den Reaktionskanal B in Abbildung 30, was zu einer Selektivitätseinbuße führte^[176].

6.2.6. Der Einfluß einer Base

Die Enantioselektivität eines bestimmten Katalysators bei gegebenem Substrat wird auch durch die Zugabe einer Base (in der Regel wird Triethylamin verwendet) beeinflusst^[132, 138, 174, 175, 190, 191]. Meist nimmt die Selektivität dabei ab, in einigen Fällen so stark, daß sogar eine Stereo-inversion im Überschuß-Enantiomer resultiert^[175]. Der Effekt der zugesetzten Base ist in besonderem Maße katalysator-, aber auch substratabhängig und nicht immer eindeutig erklärbar. Bei ungesättigten Carbonsäuren als Substraten wird durch die Zugabe von Basen das Anion erzeugt, was eine Vergrößerung der Gleichgewichtskonstanten für die Bildung des Katalysator-Substrat-Komplexes zur Folge hat^[132].

Nach Vorstellungen von Ojima et al.^[175] wird durch die zugesetzte Base die Olefine Route gegenüber der Hydride Route begünstigt, wenn man der Annahme folgt, daß durch die beiden kompetitiven Reaktionswege in Abbildung 30 die Bildung des jeweils entgegengesetzten Enantiomers begünstigt wird. Außerdem verändert der Basezusatz die Druck- und Temperaturabhängigkeit der Enantioselektivität^[175].

6.2.7. Der Einfluß der Temperatur

Daten über die Temperaturabhängigkeit der Enantiomerenüberschüsse bei konstantem Wasserstoffdruck sind nur recht wenige bekannt^[132, 160, 172, 289–291], obwohl man weiß, daß durch die Temperaturwahl die Enantioselektivität der asymmetrischen Hydrierung in besonderem Maße beeinflusst werden kann.

In einigen Fällen nimmt mit sinkender Temperatur der Enantiomerenüberschuß zu^[161, 176, 192–194]. Es sind jedoch auch Katalysator-Substrat-Systeme beschrieben, die ein umgekehrtes Temperaturverhalten der optischen Ausbeute zeigen, d. h. steigende Temperatur hat eine Zunahme des *ee*-Wertes zur Folge^[174, 175]. Ojima et al. beschreiben eine Verbesserung der optischen Ausbeute von 0 auf 60 % bei einer Temperaturerhöhung von 0 auf 100 °C^[175].

Als problematisch erwies sich bei Messungen der Temperaturabhängigkeit, daß eine Temperatursenkung in der Regel mit einem starken Verlust an Katalysatoraktivität verbunden ist^[132].

Eine Abnahme der Selektivität mit sinkender Temperatur wird nach den mechanistischen Vorstellungen von Halpern et al. über den Ursprung der Enantioselektion in katalytischen Hydrierungen (Abb. 29) auf folgende Weise erklärt^[170–172]: Als Ursache hoher Enantiomerenüberschüsse wird unter anderem eine Interconversion der primär, aber reversibel gebildeten diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe gesehen, die schneller ist als die Reaktion dieser Intermediate mit Wasserstoff, so daß im Idealfall das gesamte Edukt in das Überschuß-Enantiomer überführt werden kann. Da die Dissoziation der Katalysator-Substrat-Addukte eine größere Aktivierungsenthalpie aufweist als die H₂-Addition (vgl. ΔH^* zu k_{-1} und k_2 in Tabelle 9), wird bei tieferer Temperatur die Interconversion der diastereomeren Primäraddukte „eingefroren“, mit der Folge, daß auch das im Überschuß gebildete Intermediat eine größere Wahrscheinlichkeit der Reaktion mit Wasserstoff hat und somit das eigentlich im Unterschluß gebildete enantiomere Hydrierungsprodukt vermehrt entsteht.

Die Zunahme der Enantioselektivität mit steigender Temperatur erklären Ojima et al.^[175] durch eine Begünstigung der Olefine Route gegenüber der Hydride Route, da mit zunehmender Temperatur die Bildung der Hydrido-Spezies 108 zurückgedrängt wird^[174].

Ein umgekehrtes Temperaturverhalten, wie es z. B. von Selke und Praeger^[194] beobachtet wurde, läßt sich mit einer Mechanismusinterpretation nach Ojima et al.^[175] und Halpern et al.^[170, 172] nicht erklären. Bei der Hydrierung von Aminosäurevorstufen unter Verwendung von Kohlenhydratphosphiniten als chiralen Liganden ergab die Temperaturabhängigkeit der Enantioselektivität in der Eyring-Darstellung eine Gerade mit positiver Steigung ($\Delta\Delta H^*$ und $\Delta\Delta S^* < 0$)^[194].

6.2.8. Die Isoinversionsbeziehung für die Rhodium-katalysierte Hydrierung in homogener Phase

Der Temperatureinfluß auf die Stereoselektion bei der Rhodium-katalysierten enantioselektiven C-C-Doppelbindungshydrierung ist von mehreren Autoren untersucht worden^[193, 289–291]. Sinou et al. führten dazu systematische Untersuchungen durch^[174]. Tabelle 10 gibt einen Überblick über die untersuchten Systeme. Eine Auftragung der Literaturdaten ergab auch hier für jedes System im Eyring-Diagramm zwei lineare Bereiche und einen Inversionspunkt (Abb. 33). Eine Auswertung der ermittelten Aktivierungsparameter im Sinne der Isoinversionsbeziehung führte zu einer Isoinversionsgeraden mit der Steigung $T_i = 322$ K (Abb. 34), d. h. daß bei dieser Temperatur unter gegebenem Druck die Rhodium-katalysierte Hydrierung prochiraler Substrate des Typs 96 in homogener Phase optimale Selektivitäten aufweisen sollte.

Weiterhin lehrt uns die Existenz von Inversionspunkten (Abb. 33), daß das temperaturabhängige Wechselspiel der Bruttogeschwindigkeitskonstanten nach Schema 3, die entweder die reversible Bildung der diastereomeren Katalysator-Substrat-Addukte oder die Bildung der Hydrierungsprodukte ausgehend von den Intermediaten beschreiben, das Ausmaß der Enantioselektion unter gegebenen Reaktionsbedingungen bestimmt. Das vorhandene Datenmaterial läßt weiterhin erkennen, daß die mechanistischen Aussagen zur temperaturabhängigen Selektivität von Halpern et al.^[167–172] einerseits sowie von Ojima et al.^[175], Sinou et al.^[174] und

Tabelle 10. Übersicht über die katalytischen Doppelbindungshydrierungen, deren Enantioselektion temperaturabhängig vermessen wurde cod = Cyclooctadien, nbd = Norbornadien).

Nr.	Substrat E	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Lit.
1	95	$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{P}^{\text{Ph}})]^+\text{ClO}_4^-$	Ethanol	[174a]
2	95 [a]		$p_{\text{H}_2} = 1 \text{ bar}$	[174a]
3	96	$\text{P}^{\text{Ph}} = \text{P}(\text{Ph})_2$	$[\text{E}]/[\text{Rh}] = 25$	[174a]
4	96 [a]			[174a]
5	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHCOPh}$	$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{P}^{\text{Ph}})]^+\text{ClO}_4^-$	Ethanol	[174b]
6	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHCOPh}$	$\text{P}^{\text{Ph}} = \text{P}(\text{Ph})_2$	$p_{\text{H}_2} = 1.1 \text{ bar}$	[174b]
7	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHCOPh}$		$[\text{E}]/[\text{Rh}] = 50$	[174b]
8	95	$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{P}^{\text{Ph}})]^+\text{ClO}_4^-$	Ethanol	[174a]
9	96	$\text{P}^{\text{Ph}} = \text{P}(\text{Ph})_2$	$p_{\text{H}_2} = 1 \text{ bar}$	[174a]
			$[\text{E}]/[\text{Rh}] = 25$	[174a]
10	95	$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{P}^{\text{Ph}})]^+\text{ClO}_4^-$	Ethanol	[193a]
			$p_{\text{H}_2} = 1 \text{ bar}$	
			$[\text{E}]/[\text{Rh}] = 100$	
11	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHCOPh}$	$1/2 [\text{Rh}(\text{Cl}(\text{cod}))_2]$	Ethanol	[193b]
			$p_{\text{H}_2} = 1 \text{ bar}$	
			$[\text{E}]/[\text{Rh}] = 60$	
12	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHCOPh}$	$[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{P}^{\text{Ph}})]^+\text{PF}_6^-$	<i>n</i> -Butanol	[289]
			$p_{\text{H}_2} = 1 \text{ bar}$	
			$[\text{E}]/[\text{Rh}] = 125$	
13	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHCOPh}$	$\text{P}^{\text{Ph}} = \text{P}(\text{Ph})_2$		[289]
14	95	$1/2 [\text{Rh}(\text{nbd})_2]^+\text{BF}_4^-$	Ethanol	[192a]
			$p_{\text{H}_2} = 1 \text{ bar}$	
			$[\text{E}]/[\text{Rh}] = 125$	
15	95	$\text{P}^{\text{Ph}} = \text{P}(\text{Ph})_2$		[192a]
16	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NHCOPh}$	$[\text{Rh}(\text{P}^{\text{Ph}})]^+\text{BF}_4^-$	<i>n</i> -Butanol/Toluol=2/1	[291]
			$p_{\text{H}_2} = 1 \text{ bar}$	
			$[\text{E}]/[\text{Rh}] = 300$	
17	95	$[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{P}^{\text{Ph}})]^+\text{ClO}_4^-$	Ethanol/Benzol=1/1	[290]
			$p_{\text{H}_2} = 1.5 \text{ bar}$	
			$[\text{E}]/[\text{Rh}] = 100$	
18	95	$\text{P}^{\text{Ph}} = \text{P}(\text{Ph})_2$	Ethanol/Benzol=1/1	[290]
			$p_{\text{H}_2} = 10 \text{ bar}$	
			$[\text{E}]/[\text{Rh}] = 100$	

[a]: Zusatz von α -Phenylethylamin als Base; Verhältnis zum Rh-Katalysator = 3:1.

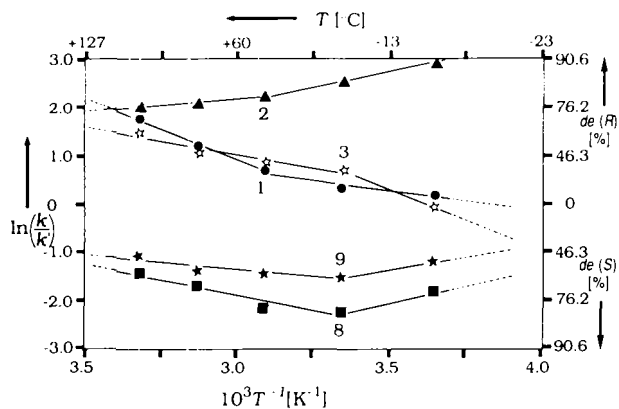


Abb. 33. Eyring-Diagramm für die bei konstantem Druck temperaturabhängig gemessenen *ee*-Werte der Systeme Nr. 1, 3, 8 und 9 aus Tabelle 10. Der Enantiomerenüberschuss wurde der optischen Ausbeute gleichgesetzt. Es wurde in Ethanol als Lösungsmittel gearbeitet, bei $T = 100^\circ\text{C}$ diente *n*-Butanol als Lösungsmittel. Die *ee*-Werte wurden nach vollständiger Reaktion bestimmt.

Pavlov et al.^[176] andererseits zwar für viele Systeme in einem bestimmten Temperaturbereich gelten, daß aber eine geänderte oder inverse Temperaturabhängigkeit der Enantioselektion in einem anderen Temperaturbereich nicht auf einfache Weise erklärt werden kann. Die Temperatur beeinflusst

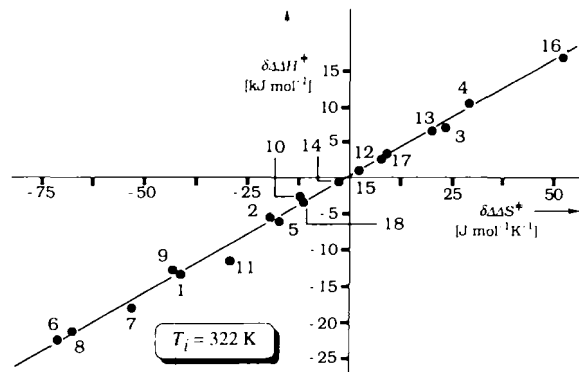


Abb. 34. $\Delta\Delta H^0/\Delta\Delta S^0$ -Diagramm für die in Tabelle 10 zusammengefaßten $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{P}^i\text{P})]^b$ -katalysierten Hydrierungen in homogener Phase bei konstantem Wasserstoffdruck ($T_i = 322 \text{ K}$, Korrelationskoeffizient > 0.99).

nicht isoliert einen Katalyseschritt, sondern im dynamischen Modell der Isoinversionsbeziehung nach Schema 3 kann es zu einer Umgewichtung der Enthalpie-Entropie-Dominanz in selektionsdeterminierenden Teilschritten kommen.

6.2.9. Der Einfluß des Wasserstoffdruckes

Einen weiteren signifikanten Einfluß auf die Stereoselektion hat je nach Substrat- und Katalysatorstruktur der Wasserstoffdruck bei gegebener Reaktionstemperatur, da die H_2 -Addition ein wichtiger Schritt im Katalysezyklus ist^[132, 196, 197]. Während bei einer Reihe von Systemen mit zunehmendem Wasserstoffdruck die Selektivität abnimmt^[160, 174, 175, 185, 195] und dabei in einigen Extremfällen sogar eine Inversion der Konfiguration im Überschuß-Enantiomer resultiert^[175], ist nur in wenigen Fällen die Stereoselektion im untersuchten Meßbereich nicht^[176, 194] oder umgekehrt^[176, 197] vom Druck abhängig. Nach Halpern et al.^[170, 172] wird die Selektivitätserniedrigung mit zunehmendem Druck durch eine Geschwindigkeitszunahme der Wasserstoffaddition bei gleichzeitiger relativer Abnahme der Interconversion der diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe erklärt, so daß die Stereochemie im wesentlichen durch den Primärschritt bestimmt wird und die Retrospaltung als zweite Selektionsebene an Bedeutung verliert. Nach diesen mechanistischen Vorstellungen sind zur Erzielung hoher Enantiomerenüberschüsse niedrige Wasserstoffdrücke und höhere Temperaturen notwendig. Da bei größer werdendem H_2 -Druck auch die Katalysatoraktivität erheblich zunimmt, sollte bei Hydrierungen mit höherem H_2 -Druck die Selektivitätseinbuße durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur ausgeglichen werden können.

Ojima et al.^[175] und Sinou et al.^[174] führen den Selektivitätsverlust bei zunehmendem Wasserstoffdruck auf eine kontraselektive Begünstigung der Hydride Route unter bevorzugter Bildung der $[\text{Rh}^*\text{H}_2]$ -Spezies **108** gegenüber der Bildung des primären Katalysator-Substrat-Addukts **109**

zurück (siehe Abb. 30). Beide Vorstellungen über den Selektionsmechanismus erklären jedoch nicht eine geänderte oder umgekehrte Druckabhängigkeit der Selektivität im untersuchten Meßbereich.

6.2.10. Die druckanaloge Isoinversionsbeziehung für die Rhodium-katalysierte Hydrierung in homogener Phase

Werden die Daten der druckabhängigen Selektivitätsmessungen von *Ojima* und *Sinou* in ein $\ln(k/k')/p$ -Diagramm eingetragen, so ergeben sich pro untersuchtem System ebenfalls zwei lineare Bereiche mit zugehörigem Inversionspunkt. Die Ergebnisse einer Auswahl der in Tabelle 11 aufgeführten Systeme, deren Enantioselektion druckabhängig vermessen worden ist, sind in Abbildung 35 in Form eines $\ln(k/k')/p$ -Diagramms dargestellt.

Bei *ee*-Wert-Messungen in Abhängigkeit vom Druck erhält man nach Gleichung (12) aus der Steigung einer linearen $\ln(k/k')/p$ -Korrelation bei konstanter Temperatur die Aktivierungsvoluminadifferenz $\Delta\Delta V^*$ [198–200]. k und k' sind dabei die Bruttogeschwindigkeitskonstanten, die in der Rhodium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung zum Überschuß- bzw. Unterschuß-Enantiomer führen.

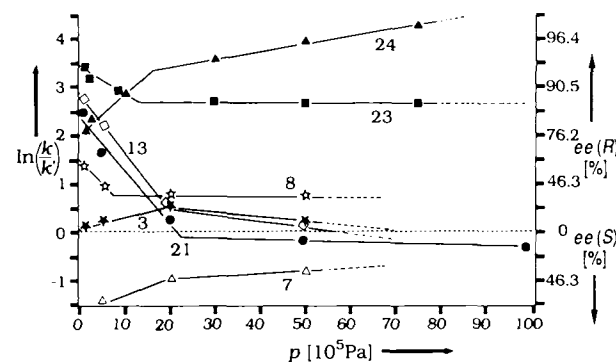


Abb. 35. $\ln(k/k')/p$ -Diagramm der bei jeweils konstanter Temperatur druckabhängig gemessenen *ee*-Werte für einige ausgewählte Systeme aus Tabelle 11 (Nr. 3, 7, 8, 13, 21, 23 und 24). Dem Inversionspunkt wird jeweils ein Inversionsdruck p_{inv} zugeordnet.

dium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung zum Überschuß- bzw. Unterschuß-Enantiomer führen.

$$\Delta\Delta V^* = -RT \left(\frac{\partial \ln \left(\frac{k}{k'} \right)}{\partial p} \right)_T \quad (12)$$

So wie sich in einer Eyring-Darstellung dem Inversionspunkt eine Inversionstemperatur zuordnen läßt, läßt sich hier für Systeme mit zwei linearen Bereichen ein Inversionsdruck p_{inv} zuordnen, der das untersuchte Druckintervall in einen Hochdruck- ($p > p_{inv}$) und einen Niederdruckbereich ($p < p_{inv}$) teilt.

Dem Ordinatenabschnitt in einem $\ln(k/k')/p$ -Diagramm bei $p = 0$ entspricht analog zum Eyring-Ansatz für stereoselektive Reaktionen eine Aktivierungsentropiedifferenz $\Delta\Delta S^*$ [Gl. (13)], was der formalen Äquivalenz von Aktivierungsvolumina- und Aktivierungsenthalpiendifferenzen und somit der formalen Äquivalenz der Parameter p und T^{-1} entspricht.

$$\lim_{p \rightarrow 0} \left(\ln \left(\frac{k}{k'} \right) \right) = \frac{\Delta\Delta S^*}{R} \quad (13)$$

Das aus temperaturabhängigen Selektivitätsmessungen bei konstantem Druck abgeleitete Isoinversionsprinzip kann durch Gleichung (14), die die Aktivierungsvolumina für den Hoch- ($\Delta\Delta V_2^*$) und Niederdruckbereich ($\Delta\Delta V_1^*$) zueinander in Beziehung setzt, auch auf druckabhängige Selektivitätsmessungen bei konstanter Temperatur angewendet werden.

$$\delta\Delta\Delta V^* = \Delta\Delta V_2^* - \Delta\Delta V_1^* \quad (14)$$

Trägt man nun die Parameter $\delta\Delta\Delta V^*$ und $\delta\Delta\Delta S^*$ in ein Volumen/Entropie-Diagramm ein, so ergibt sich auch hier für die überwiegende Mehrheit der Systeme aus Tabelle 11 eine lineare Korrelation [266]. $\delta\Delta\Delta S^*$ läßt sich nach Gleichung (5) hier aus den Entropiewerten für den Tief- und den Hochdruckbereich berechnen. Die Regressionsgerade verläuft durch den Koordinatenursprung (Abb. 36).

Abbildung 36 zeigt, daß bei der Rhodium-katalysierten Doppelbindungshydrierung in homogener Phase für den Dominanzwechsel der Aktivierungsparameter $\Delta\Delta V_{1,2}^*$ und $\Delta\Delta S_{1,2}^*$ in den Selektionsteilschritten eine gemeinsame Beziehung existiert, unabhängig von den tatsächlich erzielbaren

Tabelle 11. Übersicht über die Systeme, deren Enantioselektion bei jeweils konstanter Temperatur in Abhängigkeit vom Wasserstoffdruck von *Ojima* et al. [175], *Sinou* et al. [174] sowie *Nagel* und *Rieger* [185] untersucht wurde.

Nr.	Substrat	$P^* [Pa]$	$T [^\circ C]$	Lit.
1	95		25	[174a]
2 [b]	95		25	[174a]
3	96		25	[174a]
4 [b]	96		25	[174a]
5 [c]		104	25	[175]
6		104	25	[175]
7		104	50	[175]
8 [c]		104	25	[175]
9		104	25	[175]
10		104	50	[175]
11 [c]		104	25	[175]
12		104	25	[175]
13		104	50	[175]
14 [c]		104	25	[175]
15		104	25	[175]
16		104	50	[175]
17 [c]	95		25	[175]
18	95		25	[175]
19	95		50	[175]
20 [c]	95		25	[175]
21	95		25	[175]
22	95		50	[175]
23		104	22	[185]
24		104	22	[185]
25		104	25	[174b]
26		104	25	[174b]

[a] Bei den Systemen Nr. 1–13, 25 und 26 wurde $[(P^*P)Rh(cod)]ClO_4$, bei den Systemen Nr. 14–22 $[(P^*P)Rh(cod)Cl]$ und bei den Systemen Nr. 23 und 24 $[(P^*P)Rh(cod)]BF_4$ als Katalysator verwendet. [b] Bei den Systemen Nr. 2 und 4 wurde α -Phenylethylamin **89** im Verhältnis 3:1 zum Katalysator zugesetzt. [c] Bei den Systemen Nr. 5, 8, 11, 14, 17 und 20 wurde Triethylamin im Verhältnis 2:1 zum Katalysator zugesetzt.

ee-Werten und damit unabhängig von den reaktionsspezifischen *ee*-Wert-bestimmenden Faktoren wie dem Katalysator, dem Substrat, einem Aminzusatz, der Temperatur und dem Druck.

Als Steigung der Geraden in Abbildung 36 ergibt sich 140 K Pa^{-1} . Das druckbezogene Isoinversionsdiagramm in

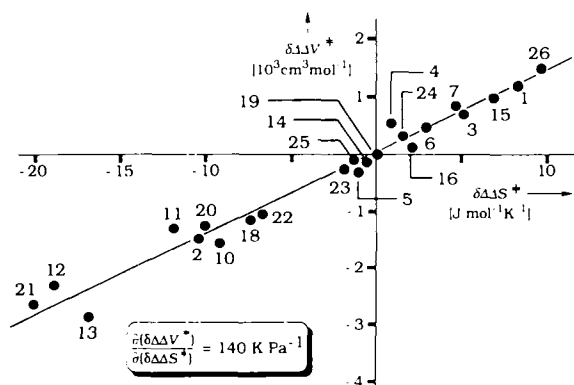


Abb. 36. $\delta\Delta\Delta H^*/\delta\Delta\Delta S^*$ -Diagramm (Korrelationskoeffizient = 0.98) für die Systeme aus Tabelle 11. (Die Systeme Nr. 8, 9 und 17 sind wegen zu hoher Abweichung des $\delta\Delta\Delta H^*/\delta\Delta\Delta S^*$ -Wertes nicht berücksichtigt [266].)

Abbildung 36 liefert nach Beziehung (15) bei gegebener Reaktionstemperatur T einen optimalen Druck p_i für den untersuchten Selektionsprozeß.

$$p_i = T \left(\frac{\partial(\delta\Delta\Delta V^*)}{\partial(\delta\Delta\Delta S^*)} \right)^{-1} \quad (15)$$

Ein Vergleich zwischen der temperatur- (Abb. 34) und der druckbezogenen Isoinversionsbeziehung (Abb. 36) zeigt ebenfalls, daß p und T^{-1} korrespondierende Größen sind: im $\delta\Delta\Delta V^*/\delta\Delta\Delta S^*$ -Diagramm (Abb. 36) ist aufgrund der Beziehung (16) das korrespondierende $\delta\Delta\Delta H^*/\delta\Delta\Delta S^*$ -Diagramm enthalten. Daraus folgt, daß offenbar ein Paar

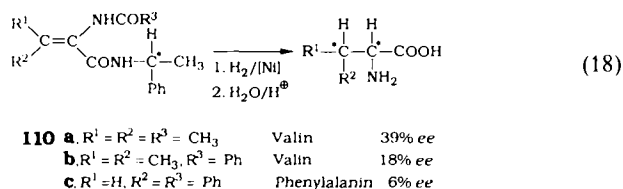
$$\delta\Delta\Delta H^* = \delta\Delta\Delta V^* \times p \quad (16)$$

(p_i/T_i) existiert, bei dem für ein gegebenes System die Selektion optimal ist [Gl. (17)].

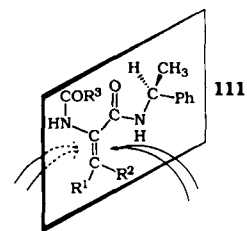
$$p_i(T_i = 322 \text{ K}) = 2.3 \times 10^5 \text{ Pa} \quad (17)$$

6.3. Diastereoselektive Hydrierung der C-C-Doppelbindung in heterogener Phase

Sheehan und Chandler untersuchten intensiv die asymmetrische Hydrierung der C-C-Doppelbindung chiraler α,β -ungesättigten Amide des Type **110** in heterogener Phase und erhielten nach Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe Enantiomerenüberschüsse zwischen 6 und 39% [Gl. (18)]^[202]. Weitere Arbeiten sind in^[203–208] beschrieben.

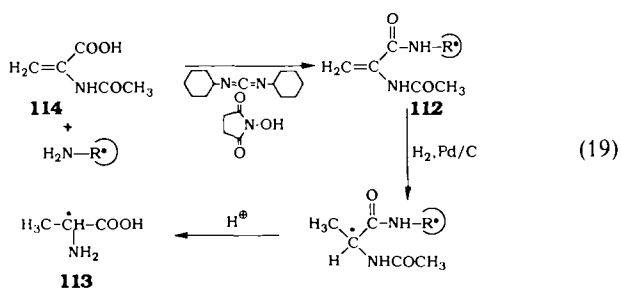


Zur Klärung des sterischen Verlaufs wird ein der Prelog-Regel^[11] entsprechendes Modell **111** entwickelt, in dem Carbonyl- und Alkeneinheit *trans* angeordnet sind und die Carbonylgruppe bezüglich dem H-Atom



und der Methylgruppe des chiralen Zentrums in gestaffelter Konformation fixiert ist. Der Angriff erfolgt dann von der sterisch am wenigsten gehinderten Seite.

Harada und Takasaki untersuchten die Temperaturabhängigkeit der Palladium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von chiralen *N*-Acetyldidehydroalaninamiden **112** in verschiedenen Lösungsmitteln [Gl. (19)]^[209].



Alanin **113** wurde dabei in 0 bis 24% *ee* erhalten, während die chemische Ausbeute 78–98% betrug. Die chiralen Amide **112** wurden aus *N*-Acetyldidehydroalanin **114** und dem entsprechenden chiralen Amin mit Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart von *N*-Hydroxysuccinimid erhalten.

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die untersuchten Systeme und die verwendeten Lösungsmittel.

Tabelle 12. Übersicht über die Systeme, deren Stereoselektion bei der Hydrierung gemäß (19) temperaturabhängig untersucht wurde. Es sind den chiralen Amin-Komponenten $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^*$, mit denen **114** umgesetzt wurde, und den verwendeten Lösungsmitteln die Nummern zugeordnet, die in Abbildung 38 verwendet wurden.

$\text{H}_2\text{N}-\text{R}^*$	Solvens	MeOH	EtOH	β -rOH	AcOEt
89		1	2	3	4
115		5	6	7	8
116		9	10	11	12

6.3.1. Der Einfluß der Temperatur und die daraus ableitbare Isoinversionsbeziehung

Wertet man das über die temperaturabhängige Stereoselektion publizierte Datenmaterial aus, so ergeben sich wiederum zwei lineare Bereiche mit den zugehörigen Inversionspunkten. Abbildung 37 zeigt den Temperaturverlauf für einige charakteristische Systeme aus Tabelle 12.

Mit Ethylacetat als Lösungsmittel (Nr. 4, 8, 12) lassen sich bei der katalytischen Hydrierung wesentlich höhere Selektivitäten erzielen als mit Alkoholen. Weiterhin zeigt sich, daß durch Änderung der Temperatur eine Stereoinversion am chiralen C-Atom des Produkts Alanin bewirkt werden kann.

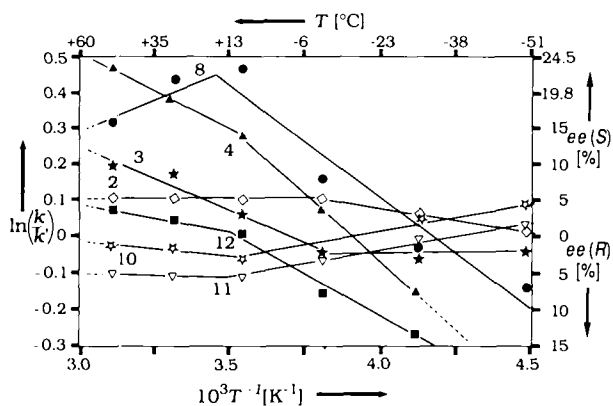


Abb. 37. Temperaturabhängigkeit der Stereoselektion für einige charakteristische Systeme aus Tabelle 12 (Nr. 2–4, 8, 10, 11 und 12) als Eyring-Darstellung.

Die Auswertung der temperaturabhängigen Selektivitäten im Sinne der Isoinversionsbeziehung liefert im $\delta\Delta H^\ddagger / \delta\Delta S^\ddagger$ -Diagramm eine Nullpunktsgerade mit $T_i = 293$ K (Abb. 38). Ein mechanistisches Modell, das den Temperatur-

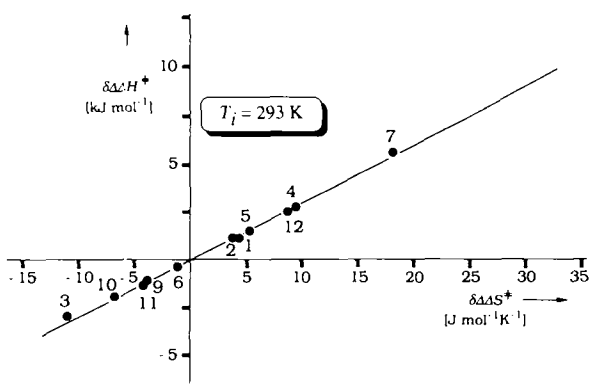


Abb. 38. Isoinversionsgerade (Korrelationskoeffizient > 0,99) für die Palladium-katalysierte Hydrierung der C-C-Doppelbindung chiraler Amide des Typs **110** nach Gleichung (19) in heterogener Phase (Tabelle 12).

verlauf der Stereoselektion erklärt, wird von den Autoren nicht gegeben. Doch im Lichte der Isoinversionsbeziehung lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Das Eyring-Diagramm weist für alle Systeme sowohl im Hoch- als auch im Tieftemperaturbereich kleine Aktivierungsenthalpiendifferenzen und große Aktivierungsentropiedifferenzen auf, so daß im gesamten Temperaturbereich die Stereoselektion im wesentlichen durch Entropieeffekte determiniert wird. Ursache sind die komplexen Gleichgewichte, die zu den diastereomeren aktivierten Katalysator-Substrat-Komplexen führen. Die nur schwachen Wechselwirkungen, die für die Adsorption des Substratmoleküls auf der Katalysatoroberfläche ursächlich sind, wirken sich verstärkend auf den ungünstigen Entropieterm aus, so daß die Stereoselektion insgesamt nur wenig effizient ist. Die molekulare Ursache ist vermutlich, daß Bildung und Weiterreaktion für die diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe gleich wahrscheinlich werden.

Die diastereoselektive C-C-Doppelbindungshydrierung von Didehydridpeptid-Derivaten^[287] mit achiralen Rhodium-Katalysatoren in homogener Phase, wie sie von Ikeda, Yamagishi et al.^[288] untersucht worden ist, liefert als Isoinversionstemperatur $T_i = 308$ K.

6.4. Hydrogenolytische asymmetrische Transaminierung (C-N-Doppelbindungshydrierung in heterogener Phase)

Zahlreiche nichtenzymatische asymmetrische Synthesen von α -Aminosäuren aus α -Ketosäurevorstufen sind beschrieben^[210–222]. Gemeinsames Merkmal dieser Reaktionen ist die katalytische asymmetrische Reduktion einer C-N-Doppelbindung in einem chiralen Edukt^[223, 224].

Die Synthesesequenz, in der aus Carbonylverbindungen (in der Regel α -Ketosäuren) und optisch aktiven Aminen chirale Schiff-Basen **117** erzeugt und durch katalytische Reduktion und anschließende hydrogenolytische Spaltung der C-N-Bindung in optisch aktive α -Aminosäuren überführt werden, wird in Analogie zu biochemischen Prozessen^[232] als „hydrogenolytische asymmetrische Transaminierung“ bezeichnet (Abb. 39)^[225, 226].

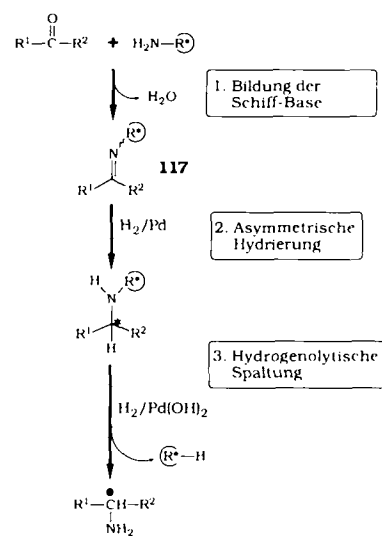


Abb. 39. Schematische Darstellung der hydrogenolytischen asymmetrischen Transaminierung. Aus einer Keto-Komponente $R^1\text{-CO-R}^2$ und einem chiralen Amin $\text{H}_2\text{N-R}^*$ wird eine optisch aktive Schiff-Base **117** erzeugt, die im stereoselektiven Schritt unter heterogener Palladium-Katalyse hydriert wird. Anschließende hydrogenolytische Spaltung liefert ein optisch aktives Aminosäurederivat und den Träger der chiralen Information $\text{R}^*\text{-H}$.

Ein prinzipieller Nachteil dieses chemischen Chiralitätstransfers von einem chiralen Amin auf eine Keto-Komponente ist der Verlust des ursprünglichen Trägers der chiralen Information durch Spaltung der C-N-Bindung im letzten Schritt. Aufbauend auf Arbeiten von Hiskey und Northrop^[214, 219], die mit α -substituierten Benzylaminen als chiralen Startmaterial Aminosäuren in einer optischen Reinheit von 12 bis 81 % und einer chemischen Ausbeute von 20 bis 80 % erhielten, wurde von Harada et al.^[210, 211, 215–217, 220–222, 227–231] die asymmetrische Transaminierung sehr intensiv untersucht. Hierbei zeigte sich, daß die Enantiomerenüberschüsse im Produkt, wenn von α -Ketosäuren oder α -Ketoestern und primären α -substituierten Benzylaminen oder Aminosäureestern ausgegangen wird, von der chiralen Amin-Komponente $\text{H}_2\text{N-R}^*$ ^[223, 224], dem α -Ketosäurederivat mit $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{COOH}$, COOR ^[223, 224], dem Lösungsmittel^[221, 223, 224, 227–230] und der Reaktionstemperatur^[210, 211, 223, 224] abhängig sind.

6.4.1. Der Einfluß der Amin- und der α -Ketosäurestruktur

Die optischen Ausbeuten bei Verwendung von α -Phenylethylamin **89** sind stets höher als bei Verwendung von

α -Phenyl-*n*-propylamin **115** (vgl. z. B. Nr. 4 und 8 in Abb. 37). Mit α -(1-Naphthyl)ethylamin **116** ließen sich die bisher höchsten Enantiomerenüberschüsse erzielen. Wird (*S*)-konfiguriertes Amin eingesetzt, so wird in der Regel auch eine (*S*)-Aminosäure erhalten.

Die *ee*-Werte werden in empfindlicher Weise von der Natur des Restes R^1 in der Keto-Komponente bestimmt. Es läßt sich jedoch keine allgemeine Korrelation zwischen der Größe des Restes R^1 und dem *ee*-Wert erkennen. Mit **89** als Amin wird folgende Rangfolge für die Reste R^1 gefunden: $\text{CH}_3 > \text{CH}_2\text{COOH} > \text{C}_2\text{H}_5 > \text{Ph} > \text{CH}_2\text{Ph} > \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. Dabei bedeutet „ $>$ “, daß bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen höhere *ee*-Werte erhalten werden. Durch Wechsel der Amin-Komponente kann diese Reihenfolge jedoch erheblich verändert werden.

Die Verwendung von α -Ketoestern anstelle der freien Ketosäuren hat keinen signifikanten Einfluß auf die Enantiomerenreinheit der hergestellten Aminosäure ($R^2 = \text{COOH}$, COOR^1), auch wenn Ester chiraler Alkohole wie Menthol **14** eingesetzt werden (Doppelinduktion). Das (*E*)/(*Z*)-Verhältnis der aus α -Ketosäure und chiralem Amin gebildeten Schiff-Base **117** soll sich nicht auf das Ausmaß der Stereoselektion auswirken.

6.4.2. Der Einfluß des Lösungsmittels und der Temperatur

Die hydrogenolytische Transaminierung (Abb. 39) ist stark lösungsmittelabhängig. Mit polaren Lösungsmitteln (z. B. Methanol, Wasser) sind die Enantiomerenüberschüsse in der Regel geringer (30–50 % *ee*) als mit weniger polaren Lösungsmitteln (z. B. Benzol, Dioxan, Ethylacetat, THF, 60–80 % *ee*). In vielen Fällen besteht bei sonst konstanten Reaktionsbedingungen ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen der optischen Reinheit der synthetisierten Aminosäure und der Dielektrizitätskonstante des verwendeten Lösungsmittels. Darüber hinaus wird diese hydrogenolytische Transaminierung auch signifikant von der Temperatur beeinflusst^[210, 211, 228–230]. Eine Änderung der Temperatur kann für eine Stereo-inversion der asymmetrischen Reaktion genügen.

Während bei einigen Systemen im untersuchten Temperaturintervall nur ein linearer Bereich im Eyring-Diagramm auftritt^[211, 230], existieren auch Systeme, deren temperaturabhängige Stereoselektion zwei lineare Bereiche mit Inversionspunkt ergibt^[210, 211, 228, 229, 229, 285, 286]. Als Beispiel für ein System, dessen temperaturabhängige Stereoselektion durch das Auftreten von zwei linearen Bereichen gekennzeichnet ist, ist die Hydrierung von Schiff-Basen des Typ **117**, die aus Brenztraubensäure oder Brenztraubensäureestern und chiralen Aminen erhalten worden sind, zu nennen^[210, 211, 228, 229, 285].

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die untersuchten Systeme, und in Abbildung 40 sind die Ergebnisse der temperaturabhängigen *ee*-Wert-Messungen in Form eines *ee*-Wert/Temperatur-Diagramms und in Form der korrespondierenden Eyring-Darstellung enthalten^[210, 211].

Die Ergebnisse zeigen sehr schön, daß bei Verwendung von entgegengesetzt konfigurierten Trägern der chiralen Information (z. B. Systeme Nr. 1 und 2 in Tabelle 13) ein nahezu spiegelbildlicher Temperaturverlauf resultiert, wie es für Enantiomere gleicher optischer Reinheit zu erwarten ist.

Tabelle 13. Übersicht über einige Systeme, deren Stereoselektion bei der Palladium-katalysierten Hydrierung von Schiff-Basen des Typs **117** temperaturabhängig vermessend wurde.

Nr.	R^1	R^2	R^3	Konfiguration an C* von R^3	Solvens	Lit.
1	CH_3	CO_2Et	$\begin{array}{c} \text{CH-CH}_3 \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	<i>R</i>	Ethanol	[210]
2	CH_3	CO_2Et	$\begin{array}{c} \text{CH-CH}_3 \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	<i>S</i>	Ethanol	[210]
3	CH_3	CO_2Et	$\begin{array}{c} \text{CH-Et} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	<i>R</i>	Ethanol	[210]
4	CH_3	CO_2Et	$\begin{array}{c} \text{CH-CH}_3 \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	<i>S</i>	Ethanol	[210]
5	CH_3	CO_2Et	$\begin{array}{c} \text{CH-CH}_3 \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	<i>R</i>	Ethanol	[211]
6	CH_3	CO_2Et	$\begin{array}{c} \text{CH-CH}_3 \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	<i>R</i>	Ethylacetat	[210]
7	CH_3	CO_2Et	$\begin{array}{c} \text{CH-CO}_2\text{Et} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	<i>R</i>	Methanol	[229]
8	CH_3	CO_2Et	$\begin{array}{c} \text{CH-CO}_2\text{Et} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	<i>R</i>	Benzol	[229]
9	CH_3	CO_2H	$\begin{array}{c} \text{CH-CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	<i>R</i>	wäßrige Alkalilösung	[285]
10	Et	CO_2H	$\begin{array}{c} \text{CH-CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	<i>R</i>	ethanolische Alkalilösung	[285]
11	CH_3	CO_2CH_3	$\begin{array}{c} \text{CH-CO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<i>S</i>	Methanol	[228]
12	CH_3	CO_2CH_3	$\begin{array}{c} \text{CH-CO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<i>S</i>	Ethylacetat	[228]
13	CH_3	CO_2CH_3	$\begin{array}{c} \text{CH-CO}_2\text{Et} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<i>S</i>	Methanol	[228]
14	CH_3	CO_2CH_3	$\begin{array}{c} \text{CH-CO}_2\text{tBu} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<i>S</i>	Methanol	[228]
15	CH_3	CO_2CH_3	$\begin{array}{c} \text{CH-CO}_2\text{tBu} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<i>S</i>	Methanol	[228]
16	CH_3	CO_2CH_3	$\begin{array}{c} \text{CH-CO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{Et} \end{array}$	<i>R</i>	Methanol	[228]

Bei vielen Systemen kann eine Temperaturänderung eine Inversion der Konfiguration des neugebildeten Chiralitätszentrums bewirken. Werden die aus dem Eyring-Diagramm ermittelten Aktivierungsparameter $\Delta\Delta H_{1,2}^\ddagger$ und $\Delta\Delta S_{1,2}^\ddagger$ im

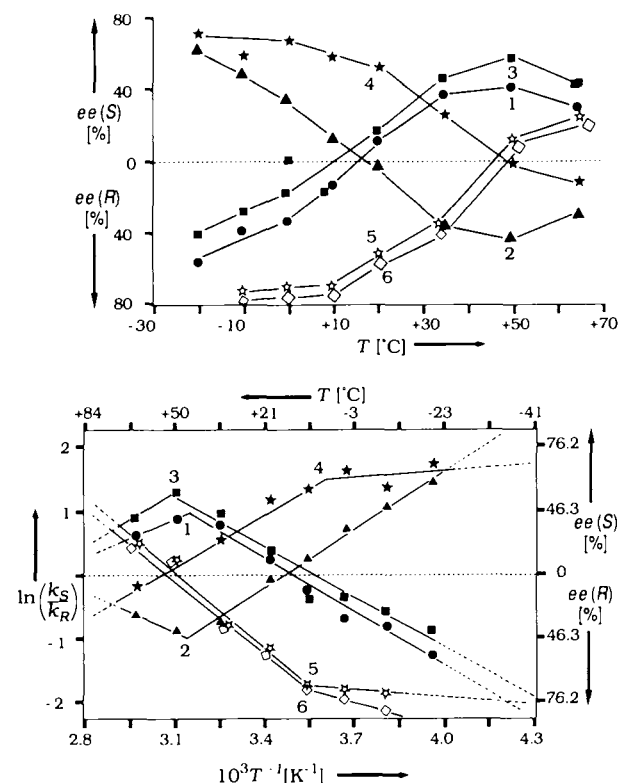


Abb. 40. Oben: *ee*-Wert/Temperatur-Diagramm für die Systeme Nr. 1–6 aus Tabelle 13. Unten: Korrespondierendes Eyring-Diagramm. Zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse wurde das durch Hydrogenolyse erhaltene Alanin in das Dinitrophenylderivat überführt [210].

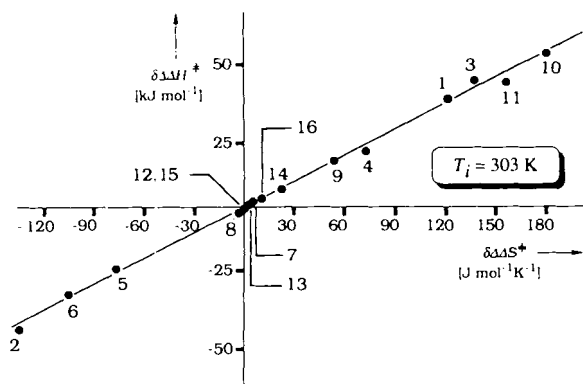


Abb. 41. Isoinversionsgerade (Korrelationskoeffizient > 0.99) für die hydrogenolytische Transaminierung gemäß Abbildung 39 ($T_i = 303$ K); Numerierung der Systeme gemäß Tabelle 13.

Sinne der Isoinversionsbeziehung in die $\delta\Delta\Delta H^*$ - bzw. $\delta\Delta\Delta S^*$ -Werte transformiert, so erhält man auch hier im Isoinversionsdiagramm eine Nullpunktsgerade ($T_i = 303$ K, Abb. 41), unabhängig vom verwendeten Lösungsmittel und von der Natur der Substituenten R^1, R^2 und \textcircled{R} in **117**.

6.4.3. Mechanistische Aussagen über die hydrogenolytische Transaminierung im Lichte der Isoinversionsbeziehung

Der Temperaturverlauf und die Lösungsmittelabhängigkeit der Stereoselektion in der Palladium-katalysierten hydrogenolytischen asymmetrischen Transaminierung werden von Harada et al. durch das Auftreten von Intermediaten **118** erklärt, die im Gleichgewicht mit nichtchelatisierten Teilchen **119** stehen (Abb. 42)^[210, 211, 215–217, 220, 221, 227–231], wenn Schiff-Basen des Typs **117** mit $R^1 = \text{CH}_3$ und $R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$ verwendet werden.

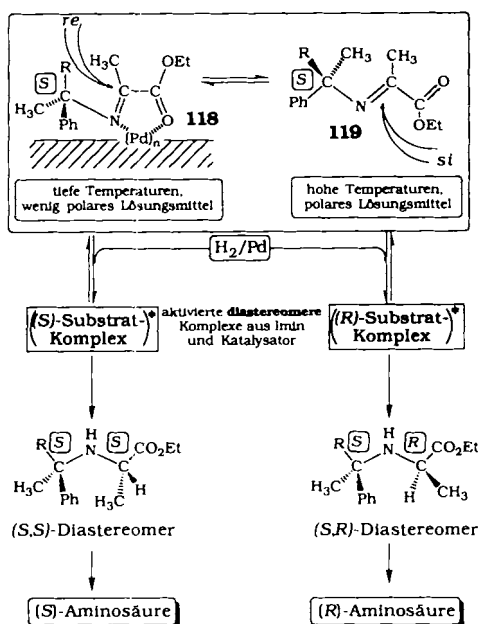


Abb. 42. Schematische Darstellung des von Harada et al. entwickelten Chelatisierungsmodells am Beispiel der Schiff-Base **117** mit $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$.

Nach dieser Vorstellung wird das Imin **117**, noch bevor eine Hydrierung stattfindet, auf der Katalysatoroberfläche als fünfgliedriger Chelatkomplex **118** fixiert. Die Chelatisierung erfolgt bevorzugt bei tiefen Temperaturen. Im stereose-

lektiven Hydrierungsschritt bildet sich zwischen diesem fünfgliedrigen cyclischen Intermediat und dem Katalysator ein aktivierter Komplex, wobei das aktive Zentrum des Katalysators die chelatisierte Spezies von der sterisch am wenigsten gehinderten Seite angreift. Im Beispiel von Abbildung 42 ist dies die *re*-Seite, so daß am Ende eine (S)-Aminosäure im Überschuß erhalten wird. Erhöht man die Reaktionstemperatur, so nimmt aufgrund der schwachen Wechselwirkung zwischen Substrat und Katalysator der Anteil an chelatisiertem Intermediat **118** ab und der an **119** zu. Im stereoselektiven Schritt wird das nichtchelatisierte Intermediat **119** ebenfalls von der sterisch am wenigsten gehinderten Seite (im Beispiel die *si*-Seite) angegriffen, so daß bevorzugt eine (R)-Aminosäure entsteht.

Die Annahme eines Gleichgewichts zwischen chelatisiertem und nichtchelatisiertem Intermediat erklärt auch den Einfluß des Lösungsmittels auf die Stereoselektion^[221]: In weniger polaren Lösungsmitteln ist die Bildung des fünfgliedrigen Chelatkomplexes **118** bevorzugt, weil in weniger polaren Lösungsmitteln die elektrostatische Wechselwirkung zwischen Substrat und Katalysator ausgeprägter und die Solvation des Substrates geringer als in polaren Lösungsmitteln ist. In polaren Lösungsmitteln dagegen ist die Wechselwirkung zwischen Katalysator und Substrat schwächer und die Bildung eines Chelatkomplexes durch stärkere Solvation des Substrates erschwert. Nach dieser Arbeitshypothese^[210, 211] wird das Ausmaß der Stereoselektion durch das der eigentlichen Hydrierung vorgelagerte Gleichgewicht zwischen chelatisierter und nicht chelatisierter Spezies bestimmt.

Das von Harada et al. entwickelte Chelatisierungsmodell^[210, 211], das allgemein auf Schiffbasen des Typs **117** angewendet wird, berücksichtigt jedoch nicht die komplexen Vorgänge dieser heterogenen Reaktion, die zu den diastereomeren aktivierten Komplexen aus Substrat und Katalysator führen. Durch komplexe Gleichgewichte zwischen Substrat und Katalysator entstehen sowohl für ein chelatisiertes als auch für ein nichtchelatisiertes Intermediat jeweils zwei diastereomere Reaktionskanäle, deren Querschnitte von der Temperatur und vom Lösungsmittel abhängen. Daher bestimmen das vorgelagerte Gleichgewicht und die Gleichgewichte im stereoselektiven Schritt gemeinsam den Temperaturverlauf der Stereoselektion. Würde nur das Gleichgewicht zwischen chelatisierter und nichtchelatisierter Spezies den Temperaturverlauf der Stereoselektion bei sonst konstanten Reaktionsbedingungen bestimmen, so ergäbe sich im Eyring-Diagramm lediglich ein linearer Bereich, der betragsmäßig große $\Delta\Delta H^*$ und noch größere $\Delta\Delta S^*$ -Werte erwarten ließe, da in einem Chelatisierungsgleichgewicht der Einfluß der Entropie wesentlich größer ist als in vergleichbaren Konformerengleichgewichten. In der Tat weisen alle untersuchten Systeme in einem gewissen Temperaturintervall sehr große Aktivierungsentropiedifferenzen auf. In diesem Bereich dürfte tatsächlich das Gleichgewicht zwischen chelatisierten und nichtchelatisierten Spezies den Temperaturverlauf der Stereoselektion im wesentlichen bestimmen. Bei der Inversionstemperatur T_{inv} , d. h. beim Wechsel in der Gewichtung des Einflusses von Enthalpie und Entropie auf den Selektionsprozeß, sind die nachgelagerten Gleichgewichte zwischen Substrat und Katalysator für den Temperaturverlauf bestimmend. Die Zugehörigkeit aller Systeme zur Isoinversionsbeziehung lehrt uns auch hier, daß in bestimmten Tem-

peraturintervallen der Einfluß von Enthalpie und Entropie auf ein komplexes Reaktionsgeschehen unterschiedlich wichtig sein kann und daß der beobachtete Temperaturverlauf der Stereoselektion nicht durch einen Mechanismuswechsel erklärt werden darf, sondern durch das temperaturabhängige Wechselspiel von Enthalpie und Entropie im jeweils selektivitätsbestimmenden Teilschritt.

6.5. Katalytische Hydrierung der C-O-Doppelbindung

Die Temperaturabhängigkeit der Enantioselektivität bei der Ni-katalysierten Hydrierung von Acetessigsäuremethylester in heterogener Phase, bei der die Katalysatoren mit chiralen Substraten (z. B. Weinsäure, Aminosäuren) modifiziert sind, zeigt ebenfalls Inversionspunkte. Die Auswertung des von Izumi et al.^[272] publizierten Datenmaterials führt zu einer Isoinversionsgeraden mit $T_i = 321$ K. Diese Temperatur ist innerhalb der Fehlergrenzen identisch mit der für die Rhodium-katalysierte C-C-Doppelbindungshydrierung in homogener Phase.

Die enantioselektive Hydrierung von α -Ketoestern in heterogener Phase unter Verwendung von chiral modifizierten Platin-Katalysatoren ergibt eine etwas niedrigere Isoinversionstemperatur ($T_i = 313$ K)^[301], während sich mit chiralen Rhodium-Katalysatoren in homogener Phase bei gleichbleibendem Substrattyp $T_i = 299$ K ergibt^[302]. Für die Palladium-katalysierte heterogene Hydrierung von chiralen α -Ketosäureamiden als Beispiel einer diastereoselektiven Variante der C-O-Doppelbindungshydrierung ergab die Auswertung des Datenmaterials eine Isoinversionsgerade mit $T_i = 291$ K^[230, 303].

7. Weitere Beispiele für die allgemeine Anwendbarkeit des Isoinversionsprinzips in der Chemie

Das Isoinversionsprinzip läßt sich nicht nur auf stereoselektive Reaktionen anwenden. Die folgenden, willkürlich ausgewählten Beispiele zeigen, daß es immer dann anwendbar sein kann, wenn sich ein Selektionsprozeß mit kompetitiven Reaktionskanälen auf ein einfaches Schema reduzieren läßt (Abb. 13), in dem die Edukte im Gleichgewicht mit reaktiven Zwischenstufen stehen und diese auf mehrere Arten weiterreagieren können. Die Teilschritte unterscheiden sich in ihrer Aktivierungsenthalpie und -entropie und dominieren demzufolge in unterschiedlichen Temperaturbereichen, was zu einer Isoinversionsbeziehung führt.

7.1. Temperaturabhängigkeit der Phosphoreszenz von Polymeren

Guillet et al.^[233] untersuchten die Temperaturabhängigkeit der Phosphoreszenzintensität von Polymerfilmen. Die hierbei auftretenden Inversionspunkte im Eyring-Diagramm resultieren aus Übergängen in der Segment- und der Seitenkettenbeweglichkeit^[233]. Die Kenntnis solcher Übergänge ist für die Abschätzung von Werkstoffeigenschaften der Polymere wichtig. Bei der Herstellung von Polymerfilmen entstehen durch Oxidation Carbonylgruppen, die, ähnlich zu

Tabelle 14. Thermodynamische Daten für den Übergang in der Phenylbeweglichkeit von Polystyrol (PS(1), PS(2)) sowie Copolymeren aus Styrol und benzophenonhaltigem Polystyrol.

Nr.	Polymer	ΔS_1 [J mol ⁻¹ K ⁻¹]	ΔH_1 [kJ mol ⁻¹]	T_g [K]	ΔS_2 [J mol ⁻¹ K ⁻¹]	ΔH_2 [kJ mol ⁻¹]	ΔS_3 [J mol ⁻¹ K ⁻¹]	ΔH_3 [kJ mol ⁻¹]
1	PS-Phenylisopropenylketon	-81.2	-28.8	186	61.7	-2.2	142.9	26.6
2	PS-Phenylvinylketon	-61.3	-24.9	185	65.7	-1.4	127.0	23.5
3	PS-Naphthyl(metacrylat)	-64.6	-22.3	190	11.1	-8.0	75.7	14.3
4	PS-Benzophenon	-87.4	-29.3	185	63.4	-1.8	150.8	28.0
5	PS-5-Hexen-2-on	-80.8	-23.2	171	43.0	1.9	123.8	21.1
6	PS-Methylvinylketon	-81.7	-21.3	176	16.5	-4.1	98.2	17.2
7	PS-Methylisopropenylketon	-87.7	-22.2	181	17.8	-3.1	105.5	19.1
8	PS (1)	-77.7	-19.3	176	22.3	-1.7	100.0	17.6
9	PS (2)	-83.1	-19.7	172	21.9	-1.6	105.0	18.1

den zum Teil schon vorhandenen, ein Absorptionsmaximum bei 310 nm und ein Phosphoreszenzmaximum bei 460 nm aufweisen.

Zu den von Guillet et al.^[233] untersuchten Polymergruppen gehören Polystyrol, Copolymere aus Styrol und Carbonylverbindungen sowie Polystyrol, das Benzophenon enthält (Tabelle 14). Die Inversionspunkte treten bei Temperaturen zwischen 175 und 183 K auf (Abb. 43) und sind identisch mit

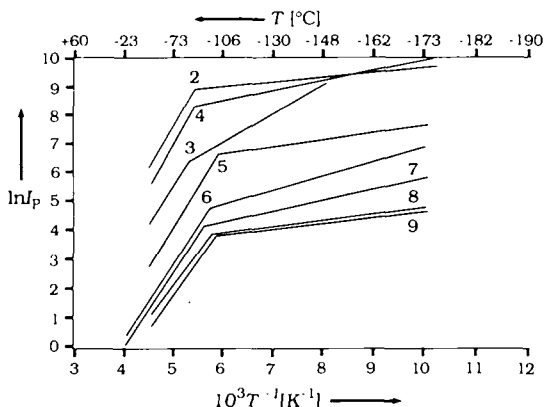


Abb. 43. Temperaturabhängig gemessene Phosphoreszenzintensitäten I_p der Polymere Nr. 2–9 aus Tabelle 14 im Eyring-Diagramm. (Wegen ihrer großen Zahl sind die Meßwerte nicht eingezeichnet.)

den jeweiligen Übergangstemperaturen T_g für die Beweglichkeit des Phenylrestes (Rotation um die C-C-Einfachbindung).

7.1.1. Die Ursachen der Temperaturabhängigkeit der Phosphoreszenz

Das vereinfachte Jablonski-Schema (Abb. 44) zeigt, daß die Phosphoreszenz-Quantenausbeuten ϕ_p durch Gleichung (20) gegeben ist, wobei ϕ_{isc} die Quantenausbeute für das

$$\phi_p = \phi_{isc} \left(\frac{k_p}{k_p + k_Q} \right) \quad (20)$$

Intersystem-Crossing, k_p die Geschwindigkeitskonstante der Phosphoreszenz, d. h. des $T_1 \rightarrow S_0$ -Überganges, und k_Q die Bruttogeschwindigkeitskonstante aller Quenchprozesse ist.

Die Phosphoreszenz wird im wesentlichen durch eindiffundierenden Sauerstoff gequench^[234]. Während das Intersystem-Crossing (ϕ_{isc}) und die Phosphoreszenz (k_p) eine geringe Temperaturabhängigkeit (entropiedeterminiert) aufweisen, wird das Temperaturverhalten des Quenchprozesses (k_Q)

durch die Temperaturabhängigkeit der Diffusion bestimmt (enthalpiedeterminiert). Aufgrund der unterschiedlichen Bedeutung von Enthalpie und Entropie für die Konkurrenzprozesse dominiert je nach Temperatur ein anderer dieser beiden Prozesse (Abb. 44).

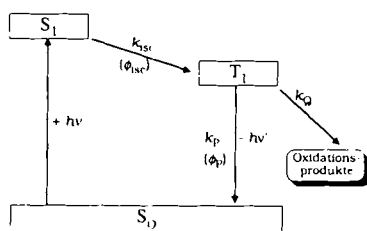


Abb. 44. Vereinfachtes Jablonski-Schema zum Phosphoreszenz-Quenching. Das Gleichgewicht im Sinne des Isoinversionsprinzips ist hier ein photostationäres Gleichgewicht, die irreversible Weiterreaktion der angeregten Spezies die Bildung von Oxidationsprodukten durch den Quenchprozeß.

Auf molekularer Ebene läßt sich der Temperatureinfluß so verstehen: Bei der Temperatur T_g werden die Phenylringe der Styroleinheiten beweglich, das Polymerknäuel weitet sich auf, und O_2 kann schneller eindiffundieren. Da dieses System dem Isoinversionsprinzip gehorcht ($T_i = 188\text{ K}$, Abb. 45), sind die Übergänge bei T_g alle vom gleichen Typ.

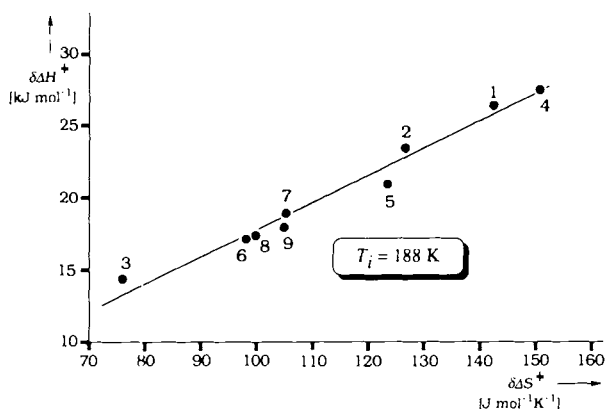


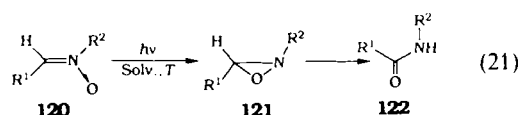
Abb. 45. Isoinversionsdiagramm der temperaturabhängigen Phosphoreszenz der Polymere aus Tabelle 14. In diesem Fall handelt es sich um ein $\delta\Delta H^*/\delta\Delta S^*$ -Diagramm ($T_i = 188\text{ K}$, Korrelationskoeffizient > 0.99).

Der Übergang vom einen zum anderen Prozeß (Phosphoreszenz und Quenching der Phosphoreszenz durch eindiffundierenden Sauerstoff) ist in diesem Fall an einen bestimmten Phasenübergang gebunden. T_{inv} ist deshalb für alle Systeme annähernd gleich. Aus einfachen mathematischen Gründen ist in einem solchen Fall $T_i \approx T_{inv}$. Aufgrund der Berechnung der Aktivierungsparameterdifferenzen bei der Herleitung von T_i heben sich Unterschiede in den Ordinatenwerten der Inversionspunkte auf.

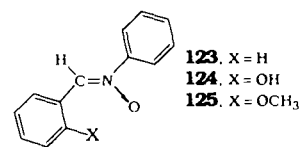
Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Beispielen handelt es sich bei der Phosphoreszenz um ein eindimensionales Reaktionsgeschehen, bei dem die beiden konkurrierenden Reaktionen eine Meßgröße (ϕ_p) beeinflussen. Bei den besprochenen zweidimensionalen Prozessen beeinflussen die konkurrierenden Reaktionen in unterschiedlichem Maße die Bildung zweier stereoisomerer Produkte.

7.2. Photoisomerisierung von Nitronen zu Oxaziridinen

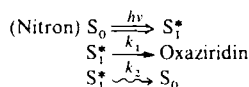
Nitrone **120** isomerieren unter Bestrahlung zu Oxaziridinen **121** [Gl. (21)]^[243, 244], wie zuerst von *Kalmet* und *Kaplan*^[235] beobachtet wurde. Die Oxaziridine **121** sind in der Regel instabil und lagern thermisch zu den Amiden **122** um. Die Reaktion (21) geht von einem angeregten Singulettzustand^[236] von **120** aus, und die Quantenausbeuten sind lösungsmittel- und temperaturabhängig^[237, 238]. So bilden sich z.B. in Benzol Oxaziridine, die im Dunkeln wieder zu den Nitronen isomerisieren; in Ethanol dagegen werden hauptsächlich Amide erhalten^[239, 240].



Es werden allerdings auch Nitrone beschrieben, die ausschließlich Oxaziridine ergeben und bei denen keine chemischen Nebenreaktionen auftreten. Dazu gehören die Verbindungen **123**–**125**, bei denen *Harada*, *Mori* und *Tanaka*^[241]



die Abhängigkeit der Quantenausbeute für die Isomerisierung von der Temperatur und den Lösungsmitteln genauer untersucht haben. Die Verbindungen absorbieren im Bereich $\lambda = 370\text{--}315\text{ nm}$, und die einzigen nachgewiesenen Reaktionsschritte sind in Schema 5 zusammengefaßt.



Schema 5. Reaktionsschritte der Isomerisierung **120** → **121**.

Die Quantenausbeute für die Photoisomerisierung von **123**–**125** in Ethanol und in Cyclohexan nach Anregung mit $\lambda = 213$ oder 365 nm ist in Tabelle 15 wiedergegeben. Die Quantenausbeute ist bei **123** in Ethanol kleiner als in Cyclohexan. Dieser Befund wird auf intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Ethanol und **123**, die den Desaktivierungsschritt k_2 beschleunigen, zurückgeführt. Bei **124** dagegen ist die

Tabelle 15. Quantenausbeute ϕ für die Photoisomerisierung von **123**–**125** in Ethanol und Cyclohexan nach Anregung mit $\lambda = 313$ oder 365 nm .

Solvens	123		124		125	
	λ_{max}	ϕ	λ_{max}	ϕ	λ_{max}	ϕ
Ethanol	315	0.36	353	0.14	345	0.26
Cyclohexan	320	0.52	370	0.04	341	0.27

Quantenausbeute in Ethanol größer als in Cyclohexan. Dies wird mit einer intramolekularen H-Brücke von **124** in Cyclohexan, die den angeregten Singulettzustand von **124** besonders effizient löscht, erklärt. Die größere Quantenausbeute in Ethanol wäre dann das Resultat der Umwandlung der intra- in eine intermolekulare H-Brücke durch das protische Lösungsmittel.

In Tabelle 16 sind die Quantenausbeuten für die Isomerisierung der Verbindungen **123**–**125** in Abhängigkeit von der

Temperatur wiedergegeben. Es zeigte sich, daß die Quantenausbeuten bei **123** und **125** von der Temperatur unabhängig sind und daß überraschenderweise die bei **124** in den verwendeten Lösungsmitteln bei tiefer Temperatur größer als bei Raumtemperatur sind.

Tabelle 16. Quantenausbeute ϕ für die Photoisomerisierung von **123**–**125** in Abhängigkeit von der Temperatur.

Nitron	Solvens	$T/^\circ\text{C}$	ϕ
123	Ethanol	15	0.36
123	Ethanol	90	0.36
124	Ethanol	25	0.14
124	Ethanol	100	0.25
124	Pyridin	25	0.08
124	Pyridin	35	0.10
124	Diethylether	25	0.06
124	Diethylether	60	0.07
125	Ethanol	15	0.26
125	Ethanol	90	0.26

Die Eyring-Diagramme für die Photoisomerisierung von **124** in den verschiedenen Lösungsmitteln zeigen bei den Temperaturen -18°C in Ethanol, -4°C in Pyridin und 2°C in Diethylether signifikante Inversionspunkte. Die Autoren räumen ein: „The sharp break in these curves is obviously indicative of a different mechanism“ und „At present, it is impossible to tell what each line of different temperature dependence corresponds to individually.“

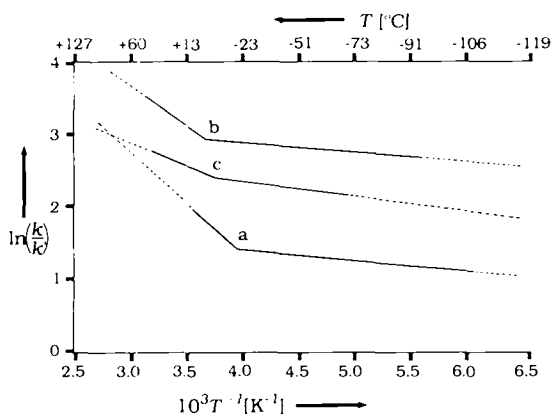


Abb. 46. Eyring-Diagramm für die Photoisomerisierung von **124** in den Lösungsmitteln a) Ethanol, b) Diethylether, c) Pyridin (Tabelle 16). Dabei ist $(1 - \phi)/\phi$ äquivalent dem Verhältnis $k_1/k_2 = k_1/k_2$ (Schema 5). Somit ist $\phi = k_1/(k_1 + k_2)$. (Wegen ihrer großen Zahl sind die Meßwerte nicht eingezeichnet.)

Da wir vermuteten, daß diesem Sachverhalt eine Isoinversionsbeziehung zugrunde liegt, haben wir die von den Autoren publizierten Eyring-Diagramme^[241] im Sinne einer Isoinversionsbeziehung ausgewertet (Abb. 46).

7.2.1. Die Isoinversionsbeziehung für die Photoisomerisierung von Nitronen

Aus den Daten von Abbildung 46 läßt sich auf der Basis des Isoinversionsprinzips die in Abbildung 47 dargestellte Isoinversionsgerade mit $T_i = 260\text{ K}$ errechnen. Da weder bei **123** noch bei **125** die Quantenausbeuten bei der Photoisomerisierung zu den Oxaziridinen **121** temperaturabhängig sind, vermuteten bereits die Autoren^[241], daß der Wechsel von einer intra- zu einer intermolekularen H-Brücke beim

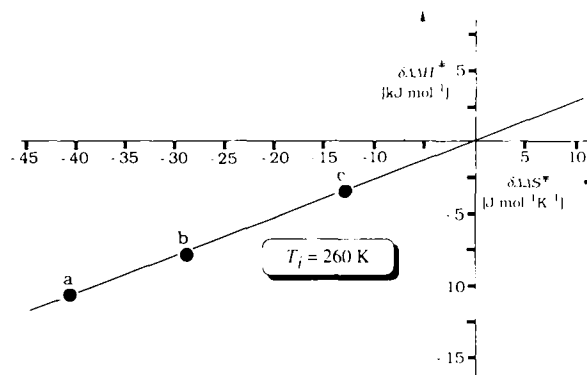


Abb. 47. Isoinversionsgerade für die Photoisomerisierung von **124** in a) Ethanol, b) Diethylether, c) Pyridin ($T_i = 260\text{ K}$, Korrelationskoeffizient > 0.99).

„Wechsel des Mechanismus“ – wie sie es ausdrückten – eine Rolle spielt.

Tatsächlich tritt bei angeregten Zuständen schnelle Desaktivierung über Schwingungsmoden auf, wenn eine intramolekulare H-Brücke in den Molekülen vorhanden ist^[242] („loos bolt effect“). Aus der Anwendbarkeit des Isoinversionsprinzips auf die Photoisomerisierung von **124** geht jedoch hervor, daß es sich nicht um einen temperaturabhängigen Wechsel

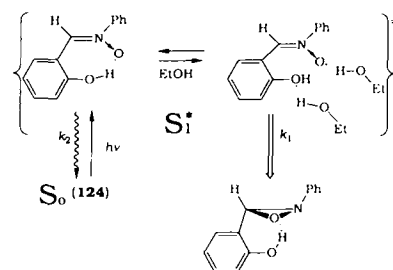
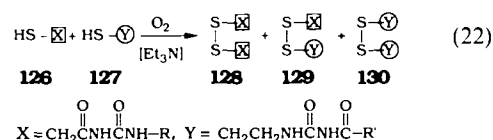


Abb. 48. Vereinfachtes Reaktionsschema für die Photoisomerisierung von Nitronen zu Oxaziridinen. Es handelt sich um das einfachste kinetische Modell für eine Isoinversionsbeziehung. $S_0 \xrightarrow{h\nu} S_1^* \xrightarrow{k_1} \text{Produkt}$, $S_1^* \xrightarrow{k_2} S_0$.

des Mechanismus handelt, sondern um eine Änderung der Bedeutung des Enthalpie- und des Entropieanteils für die Reaktion, bei der selbstverständlich die H-Brücken im angeregten Zustand eine Rolle spielen (Abb. 48).

7.3. Die Oxidation von Thiolen

Die gemeinsame Triethylamin-katalysierte Oxidation zweier Thiole des Typs **126** und **127** mit molekularem Sauerstoff in binären Lösungsmittelgemischen [Gl. (22)] wurde



von Endo^[248] als Modell zur molekularen Erkennung^[250] intensiv untersucht (Tabelle 17).

Die eingesetzten Thiole **126** und **127** enthalten drei Struktureinheiten: die SH-Gruppe (reagierende Einheit), die

Tabelle 17. Übersicht über die in Reaktion (22) eingesetzten Thiole **126** und **127**.

HS- X 126	HS- Y 127
$X = \text{CH}_2\text{C}(\text{NH}\text{C}(\text{NH})\text{H}-\text{R})$	$Y = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{H}-\text{R}$
(R)	(R)
a $p\text{-(H}_3\text{C)}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$ b $n\text{Bu}$ c $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	a C_6H_5 b $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ c $p\text{-C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4$ d $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ e $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ f $n\text{Bu}$ g $\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ h $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

CONHCONH-Gruppe (Bildung intermolekularer Wasserstoffbrücken) und einen Alkyl- oder Arylteil für die molekulare Erkennung.

In ihren Untersuchungen setzten die Autoren jeweils 1:1-Mischungen von **126** und **127** ein und erhielten sowohl unsymmetrische (**129**) als auch symmetrische Disulfide (**128** und **130**). Die Selektivität der Reaktion wird durch den Parameter P beschrieben, der für die Reaktion (22) durch Gleichung (23) definiert ist. Dabei stehen n_u und n_s für die Stoff-

$$P = \frac{n_u}{2n_s} = \frac{k_u}{2k_s} \quad (23)$$

mengen der unsymmetrischen bzw. symmetrischen Oxidationsprodukte sowie k_u und k_s für die Bruttogeschwindigkeitskonstanten, die zu den unsymmetrischen bzw. symmetrischen Oxidationsprodukten führen.

Die Abhängigkeit der Selektivität von der Temperatur wurde für 13 Systeme^[246, 247, 249] untersucht (Tabelle 18). Bei den Systemen Nr. 5, 7 und 9 handelt es sich im binären Lösungsmittelgemisch Wasser/Ethanol um heterogene Systeme, während in allen anderen Fällen in homogener Phase gearbeitet worden ist.

Tabelle 18. Übersicht über die Systeme, deren Selektivität bei der Reaktion (22) temperaturabhängig untersucht wurden.

Nr.	HS- X 126	HS- Y 127	Solvens
1	a	a	Acetonitril/Wasser = 80/20
2	a	b	Acetonitril/Wasser = 80/20
3	a	c	Acetonitril/Wasser = 80/20
4	a	d	Acetonitril/Wasser = 80/20
5	a	e	Wasser/Ethanol = 75/25
6	a	e	Dioxan/Ethanol = 75/25
7	a	d	Wasser/Ethanol = 75/25
8	a	d	Dioxan/Ethanol = 75/25
9	b	f	Wasser/Ethanol = 75/25
10	b	f	Dioxan/Ethanol = 75/25
11	c	a	Acetonitril/Wasser = 58/42
12	c	g	Acetonitril/Wasser = 58/42
13	c	h	Acetonitril/Wasser = 58/42

Die Übertragung der Meßergebnisse für diese Systeme in ein Eyring-Diagramm (Auswahl siehe Abb. 49) liefert für die Systeme Nr. 1–6, 8 und 11–13 jeweils zwei lineare Bereiche mit Inversionspunkt. Für die Systeme Nr. 7, 9 und 10 läßt die geringe Anzahl an Messungen keine derartige Interpretation zu. Aus den Aktivierungsparametern für die Systeme 1–6, 8 und 11–13 ergibt sich im Sinne des Isoinversionsprinzips eine Isoinversionsgerade (Abb. 50) mit $T_i = 314$ K.

Unter ausschließlicher Berücksichtigung kinetischer Gesichtspunkte wäre in Reaktion (22) eine deutlich dominante Bildung der symmetrischen Disulfide **128** zu erwarten, da die Thiole **126** am schnellsten reagieren. Es wird jedoch eine von

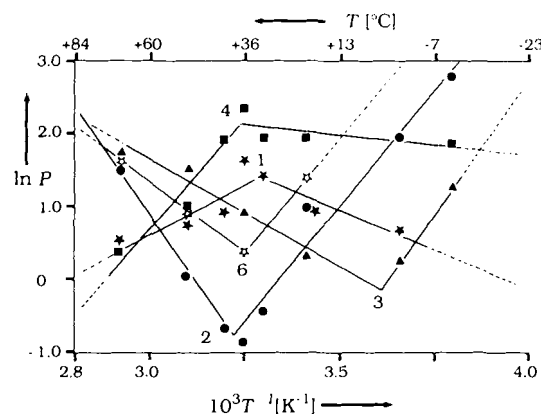


Abb. 49. Eyring-Diagramm für die Oxidation von Thiole **126** und **127** nach Gleichung (22) (Systeme Nr. 1–4 und 6 aus Tabelle 18). Der Selektivitätsparameter P ist durch Gleichung (23) definiert.

der Temperatur und vor allem von der Thiolstruktur abhängige bevorzugte Bildung der unsymmetrischen Disulfide **129** festgestellt. Lediglich für die Systeme Nr. 2, 9, 11 und 12 in Tabelle 18 finden sich Minima mit bevorzugter Bildung der symmetrischen Disulfide **128**. Die Thiole liegen in Reak-

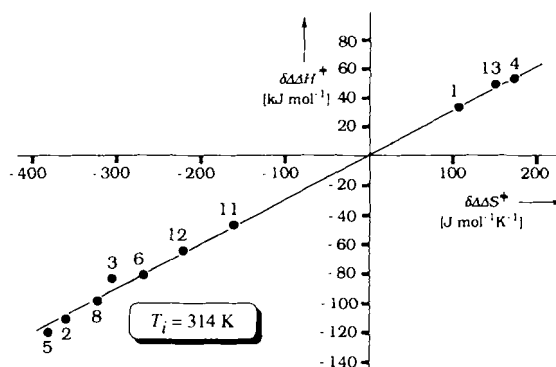


Abb. 50. Isoinversionsgerade ($T_i = 314$ K, Korrelationskoeffizient > 0.99) für die Oxidation der Thiolpaare **126** und **127** nach Gleichung (22) (Numerierung siehe Tabelle 18).

tionslösung als dimere (**131a–c**) und tetramere Aggregate (**132a–e**) vor (Abb. 51)^[247]. Die Oxidation findet an diesen Assoziaten statt, was auch die stark negativen Aktivierungsentropiedifferenzen^[246] von -214 bis -189 J K⁻¹ mol⁻¹ zeigen. Da das Gleichgewicht der Thiolassoziate temperatur-

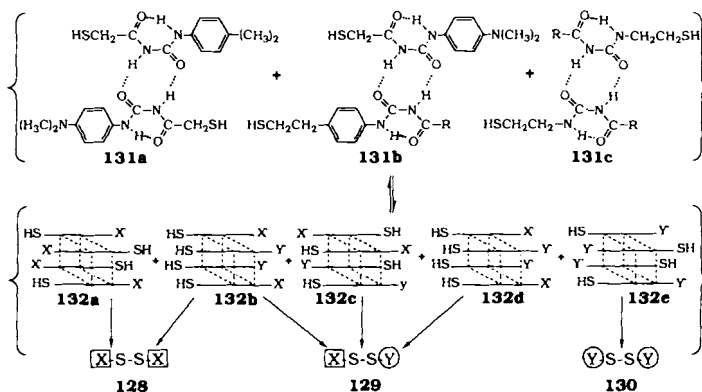


Abb. 51. Kinetisches Schema der Oxidation von Thiole des Typs **126** und **127**.

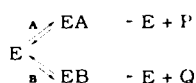
und substitutionsabhängig ist, läßt sich über diese beiden Parameter die Selektivität steuern.

Die temperaturabhängigen Studien der Reaktion (22) zeigen, daß dieses Beispiel der molekularen Erkennung^[246] dem Isoinversionsprinzip gehorcht. Intensive Arbeiten zur temperaturabhängigen Selektivität der Oxidation der Thiole 126 und 127 lassen wesentliche Beiträge zum Verständnis der molekularen Erkennung erwarten.

7.4. Das Isoinversionsprinzip für enzymatische Reaktionen

Enzymreaktionen sind Musterbeispiele für hochselektive asymmetrische Reaktionen unter Mitwirkung von optisch aktiven Katalysatoren^[225, 270], bei denen mit einer minimalen Menge chiraler Information große Mengen optisch aktiver Produkte gebildet werden. Ein Enzymmolekül setzt pro Minute ca. 100 000 Substratmoleküle um und vervielfältigt damit gewissermaßen die in ihm als optische Aktivität gespeicherte Information um diesen Faktor^[251]. Aktivität und auch Stereoselektivität dieser hoch enantioselektiv verlaufenden biologischen Variante der Chiralitätsverstärkung („chiral amplification“)^[252] fallen jedoch bei Substratvariation rasch ab.

Aufgrund der Michaelis-Menten-Kinetik (vorgelagertes Gleichgewicht zwischen Enzym und Substrat einerseits und einem Substrat-Enzym-Komplex andererseits) sollten auch hier Isoinversionsbeziehungen bestehen^[253]. Ein entsprechendes kinetisches Schema für zwei konkurrierende Produkte P und Q (z. B. Stereoisomere) stellte Wong^[254] vor (Schema 6).



Schema 6. Kinetisches Schema für Enzymreaktionen nach Wong [254]. E = Enzym; A, B = Substrate; P, Q = Produkte.

Inversionspunkte T_{inv} treten in Eyring-Diagrammen zu Enzymreaktionen oft auf^[255]. Allerdings findet man in der Literatur, mit Ausnahme von Kompensationsphänomenen^[263] bei der Denaturierung von Enzymen^[96], kaum ausreichend Datenmaterial, um daraus verlässliche Isoinversions- oder Kompensationsbeziehungen aufzustellen.

Die Anwendung des Isoinversionsprinzips auf Enzymreaktionen wird sicherlich zu einem genaueren Verständnis des Selektionsprozesses in solchen Reaktionen beitragen.

8. Ausblick

Wie gezeigt werden konnte, ist es mit dem Isoinversionsprinzip möglich, Selektivitätsphänomene in den unterschiedlichen Bereichen der Chemie unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zu erfassen, zu beurteilen und zu optimieren. Die Voraussetzung dafür ist die Messung des jeweiligen Selektivitätsparameters in Abhängigkeit von der Temperatur und/oder dem Druck einer Reaktion.

Das Prinzip läßt sich auf Prozesse anwenden, bei denen die Selektivität in zwei oder mehr Teilschritten bestimmt wird.

Dies dokumentiert sich im Auftreten von Temperaturinversionspunkten T_{inv} im jeweiligen Eyring-Diagramm. Das Fehlen solcher Inversionspunkte kann folgende Ursachen haben:

1. Die Selektion wird auf nur einer Ebene entschieden (z. B. Helmchen-Schmierer-Modell, konzertierte Reaktionen).
2. Der Inversionspunkt T_{inv} könnte außerhalb des von der Reaktion tolerierten Temperaturbereichs liegen.
3. Die Enthalpie-Entropie-Gewichtung könnte zufällig für die einzelnen Selektionsebenen identisch sein.

Damit läßt sich ein praktisches Fließschema für die Anwendung des Isoinversionsprinzips zur Selektivitätsoptimierung aufstellen (Abb. 52). Ähnliche Überlegungen gelten auch für druckabhängige Selektionsprozesse (siehe Abschnitte 6.2.9 und 6.2.10).

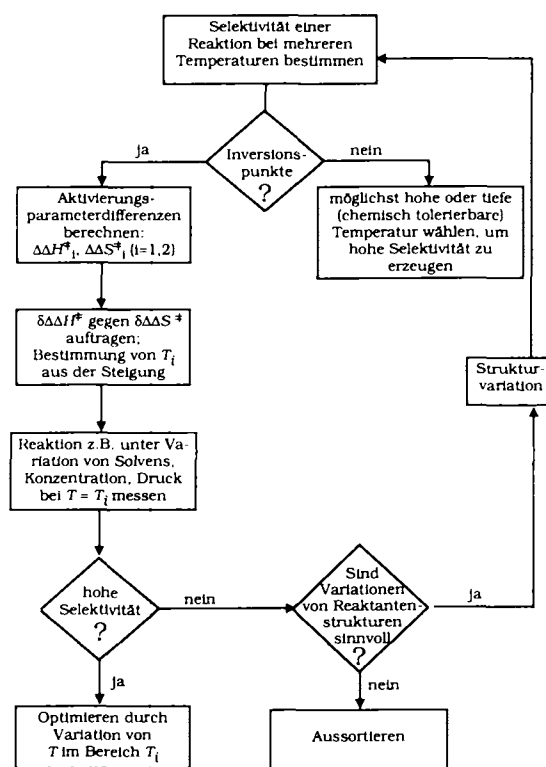


Abb. 52. Fließschema für die Anwendung des Isoinversionsprinzips zur Optimierung eines Selektivitätsparameters in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur.

Sicherlich existiert neben den für diese Übersicht ausgewählten Reaktionen eine Vielzahl weiterer Reaktionen^[144b, 245, 281, 297, 298], die sich mit dem Isoinversionsprinzip ordnen und erklären lassen, z. B. die asymmetrisch gesteuerten Hydrosilylierungen^[155, 195, 259] und die Hydroformylierungen^[256, 257] (verzweigte/unverzweigte Produkte, Enantioselektivität)^[258], Asymmetrische Cyclopropanierungen^[276], Diels-Alder-Reaktionen^[16, 295], die Osmiumkatalysierte asymmetrische Dihydroxylierung^[283] und die asymmetrische Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden^[277] lassen sich mit dem Isoinversionsprinzip ebenso erfassen wie die nucleophile Addition an die C-O-Doppelbindung einschließlich der asymmetrischen Reduktion von Ketonen mit Metallhydriden^[278]. Des weiteren sind die stereoselektive Acylierung chiraler Amine durch Azlactone^[279], die diaste-

reoselektive Vierkomponentenkondensation nach Ugi et al.^[296], die gaschromatographische Enantiomerentrennung an chiralen Phasen^[260] sowie mehrere enantioselektive photochemische Reaktionen^[262, 280], besonders die von Pete et al. intensiv untersuchte, durch chirale β -Aminoalkohole katalysierte enantioselektive Protonierung von photochemischen erzeugten Dienolen^[261], zu nennen.

Beispiele für die Anwendbarkeit des Isoinversionsprinzips auf nichtstereoselektive Prozesse sind die selektive, Metall-oxid-katalysierte oxidative Zersetzung von Methan zu C₂-Kohlenwasserstoffen in heterogener Phase^[299] und die produktselektive, Lewis-Säure-katalysierte Polymerisation von aromatischen Disulfiden zu Poly(arylsulfiden)^[300].

Herr Dr. H. Koch (heute Deutsche Shell Chemie GmbH) machte die ersten richtungsweisenden Untersuchungen zur asymmetrischen Steuerung der Paternò-Büchi-Reaktion und deren Temperaturabhängigkeit. Herrn Dipl.-Chem. M. W. Plath danken wir für die Hilfe beim Schreiben von Kapitel 5. Herrn Dr. J. Runsink für wichtige Diskussionbeiträge zur Interpretation des Mechanismus der Paternò-Büchi-Reaktion sowie für die Durchführung der umfangreichen NMR-Analytik. Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung durch Sachmittel, Herrn Prof. Dr. K. H. Büchel und Herrn Dr. W. Draber, Bayer AG, sowie Herrn Dr. R. Hopp, Haarmann und Reimer, und Herrn Prof. Dr. H. Offermanns, Degussa AG, für großzügige Chemikalienspenden. Herrn Dr. W. Küsters, BASF AG, danken wir für eine Apparatespende. Ganz besonderen Dank schulden wir Frau I. Voss für die Erstellung des Manuskriptes und die Geduld, die sie uns hierbei entgegengebracht hat.

Eingegangen am 12. März 1990 [A 810]

- [1] a) L. Pasteur, Vorträge gehalten vor der Société Chimique de Paris am 20. Januar und 3. Februar 1860; b) C. R. *Rebd. Seances Acad. Sci.* 26 (1848) 535; c) *Rev. Sci. Ser.* [3] VII (1884) 2.
- [2] J. H. van't Hoff, *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.* 9 (1874) 445.
- [3] J.-A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 22 (1874) 33.
- [4] W. Marckwald, A. McKenzie, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 32 (1899) 2130.
- [5] W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 37 (1904) 1368.
- [6] J. D. Morrison, H. S. Mosher: *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, USA 1971.
- [7] M. Nögrádi: *Stereoselective Synthesis*, VCH, Weinheim 1986.
- [8] Y. Izumi, A. Tai: *Stereodifferentiating Reactions*, Academic Press, New York 1977.
- [9] a) D. J. Cram, F. A. Abd Elhazef, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (1952) 5828, 5851; b) D. J. Cram, K. R. Kopecky, *ibid.* 81 (1959) 2748; c) M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, K. N. Houk, *ibid.* 104 (1982) 7162; d) N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* 88 (1980) 145; e) G. J. Karabatsos, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 1367; f) F. Vögtle, J. Francke, A. Aigner, D. Worsch, *Chem. Unserer Zeit* 18 (1984) 203; g) M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* 1968, 2199.
- [10] V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 308.
- [11] V. Prelog, H. L. Meier, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 320.
- [12] W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 325.
- [13] a) V. Prelog, O. Ceder, M. Wilhelm, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 303; b) V. Prelog, E. Philbin, E. Watanabe, M. Wilhelm, *ibid.* 39 (1956) 1086.
- [14] V. Prelog, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1956, 987.
- [15] a) J. C. Fiaud („Prelog's Method“) in H. B. Kagan (Hrsg.): *Stereochemistry*, Vol. 3, Thieme, Stuttgart 1977, S. 19; b) J. A. Berson, M. A. Greenbaum, *J. Am. Chem. Soc.* 80 (1958) 445, 653; c) J. Weill-Raynal, J. Mathieu, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1969, 115; d) P. Parthasarathy, J. Ohrt, A. Horeau, J. P. Vigneron, H. B. Kagan, *Tetrahedron* 26 (1970) 4705.
- [16] G. Helmchen, R. Schmieder, *Angew. Chem.* 93 (1981) 208; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 205.
- [17] G. Quinkert, H. Stark, *Angew. Chem.* 95 (1983) 651; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 237.
- [18] G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, F. Adam, H. Baier, G. Frank, G. Dürner, *Liebigs Ann. Chem.* 1982, 1999.
- [19] Y. Izumi, *Angew. Chem.* 83 (1971) 956; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10 (1971) 871.
- [20] a) E. Ruch, I. Ugi, *Theor. Chim. Acta* 4 (1966) 287; b) I. Ugi, *Z. Naturforsch. B* 20 (1965) 405.

- [21] a) E. Ruch, I. Ugi, *Top. Stereochem.* 4 (1969) 99; b) J. Dugundji, I. Ugi, *Top. Curr. Chem.* 39 (1973) 19.
- [22] I. Ugi, *Chimia* 19 (1965) 89.
- [23] a) E. Anders, E. Ruch, I. Ugi, *Angew. Chem.* 85 (1973) 16; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12 (1973) 25; b) E. Ruch, W. Hässelbarth, B. Richter, *Theor. Chim. Acta* 19 (1970) 288; c) W. Hässelbarth, E. Ruch, *ibid.* 29 (1973) 259; d) E. Ruch, D. J. Klein, *ibid.* 63 (1983) 447; e) E. Ruch, *Acc. Chem. Res.* 5 (1972) 49; f) E. Ruch, A. Schönhofer, *Theor. Chim. Acta* 10 (1968) 91; g) E. Ruch, A. Schönhofer, I. Ugi, *ibid.* 7 (1967) 420; h) E. Ruch, *ibid.* 11 (1968) 183.
- [24] a) I. Ugi, *Chimia* 40 (1986) 340; b) J. Brandt, C. Jochum, I. Ugi, *Tetrahedron* 33 (1977) 1353.
- [25] a) K. Fukui („Theory of Orientation and Stereoselection“), *React. Struct. Concepts Org. Chem.* 2 (1975) 1; b) *Top. Curr. Chem.* 15 (1970) 1.
- [26] A. G. Griesbeck, *EPA Newsl.* 28 (1986) 13.
- [27] S. L. Schreiber, *Science* 227 (1985) 857.
- [28] H. Rau, *Chem. Rev.* 83 (1983) 535.
- [29] L. Horner, J. Klaus, *Liebigs Ann. Chem.* 1979, 1232.
- [30] S. Jarosz, *Wiad. Chem.* 37 (1983) 167.
- [31] L. A. Paquette („Asymmetric Cycloaddition Reactions“) in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, Orlando, FL, USA 1984, S. 455.
- [32] a) H. Gotthardt, W. Lenz, *Angew. Chem.* 91 (1979) 926; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 868; b) *Tetrahedron Lett.* 1979, 2879.
- [33] M. Demuth, G. Mikhail, *Synthesis* 1989, 145.
- [34] H. Koch, H.-D. Scharf, J. Runsink, H. Leismann, *Chem. Ber.* 118 (1985) 1485.
- [35] R. Pelzer, P. Jütten, H.-D. Scharf, *Chem. Ber.* 122 (1989) 487.
- [36] R. Pelzer, H.-D. Scharf, H. Buschmann, J. Runsink, *Chem. Ber.* 122 (1989) 1187.
- [37] H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, M. W. Plath, J. Runsink, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 5367.
- [38] a) E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 6908; b) E. J. Corey, H. E. Ensley, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 380; c) H. Herzog, H.-D. Scharf, *Synthesis* 1986, 420; d) H. E. Ensley, C. A. Parnell, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1610; e) J. K. Whitesell, C. L. Liu, C. M. Buchanan, H.-H. Chen, M. A. Milton, *ibid.* 51 (1986) 551.
- [39] a) H. Kipphardt, D. Enders, *Kontakte (Darmstadt)* 1985, Nr. 2, S. 37, zit. Lit.; b) Merck-Schuchardt, MS-INFO 85-17 (8-Phenylmenthol).
- [40] a) J. W. Faller, D. L. Linebarrier, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 1937; b) F. J. A. Hundscheid, V. K. Tandon, P. H. F. M. Rouwette, A. M. van Leusen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 106 (1987) 159.
- [41] W. Oppolzer, *Tetrahedron* 43 (1987) 1969.
- [42] W. Oppolzer, C. Chapuis, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5383.
- [43] a) W. Oppolzer, C. Chapuis, M. Guo, D. Reichlin, T. Godel, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4781; b) W. Oppolzer, C. Chapuis, D. Dupuis, M. Guo, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 2100; c) S. M. Remiszewski, J. Yang, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1853; d) W. Oppolzer, R. Moretti, T. Godel, A. Meunier, H. Löher, *ibid.* 24 (1983) 4971; e) W. Oppolzer, T. Stevenson, *ibid.* 27 (1986) 1139; f) W. Oppolzer, R. Pitteloud, G. Bernardinelli, K. Baettig, *ibid.* 24 (1983) 4975; g) F. Kunisch, K. Hobert, P. Wenzel, *ibid.* 26 (1985) 5433; h) G. Stork, N. A. Seccomano, *Nouv. J. Chim.* 10 (1986) 677; i) R. Mortezaei, D. Awandi, F. Henin, J. Muzart, J.-P. Pete, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 4824.
- [44] a) W. Oppolzer, C. Chapuis, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5885; b) W. Oppolzer, P. Dudfield, T. Stevenson, T. Godel, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 212; c) W. Oppolzer, R. Moretti, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4713; d) W. Oppolzer, J. Marco-Contelles, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 1699; e) W. Oppolzer, P. Dudfield, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5037; f) W. Oppolzer, R. Moretti, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 1923; g) D. Crich, J. W. Davies, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 4205; f) M. A. Loreto, L. Pellacani, P. A. Tardella, *ibid.* (1989) 2975.
- [45] a) H. C. Brown, N. R. Ayyangar, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 1071; b) H. C. Brown, A. K. Mandal, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 2996; c) H. C. Brown, P. K. Jadhav, A. K. Mandal, *Tetrahedron* 37 (1981) 3547; d) H. C. Brown, B. Singaram, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 1797; e) H. C. Brown, J. Chandrasekharan, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 3394; f) H. C. Brown, P. K. Jadhav, B. Singaram („Enantiomerically Pure Compounds via Chiral Organoboranes“) in R. Scheffold (Hrsg.): *Modern Synthetic Methods*, Vol. 4, Springer, Berlin 1986, S. 307; g) H. C. Brown, R. S. Randad, K. S. Bhat, M. Zaidlewicz, S. A. Weissman, P. K. Jadhav, P. T. Perumal, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 5513; h) H. C. Brown, B. Singaram, *Acc. Chem. Res.* 21 (1988) 287; i) H. Takemura, N. Komesima, I. Takahashi, S. Hashimoto, N. Ikota, K. Tomioka, K. Koya, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5687.
- [46] a) J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1-5, Academic Press, Orlando, FL, USA 1983, 1985; b) D. Enders, R. W. Hoffmann, *Chem. Unserer Zeit* 19 (1985) 177, zit. Lit.; c) H. S. Mosher, J. D. Morrison, *Science* 221 (1983) 1013; d) W. Bartmann, B. Trost (Hrsg.): *Selectivity – a Goal for Synthetic Efficiency*, Verlag Chemie, Weinheim 1984; e) J. K. Whitesell, *Acc. Chem. Res.* 18 (1985) 280; f) J. W. ApSimon, T. L. Collier, *Tetrahedron* 42 (1986) 5157; g) S. G. Davies, J. M. Brown, A. J. Pratt, G. W. Fleet, *Chem. Br.* 25 (1989) 259; h) J. M. Brown, S. G. Davies, *Nature* 342 (1989) 631; i) J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* 89, (1989) 1581; j) K. Mori, *Tetrahedron* 45 (1989) 3233.

- [47] Siehe [7], S. 275.
- [48] S. Jarosz, A. Zamojski, *Tetrahedron* 38 (1982) 1447.
- [49] S. Jarosz, A. Zamojski, *Tetrahedron* 38 (1982) 1453.
- [50] H. Koch, *Dissertation*, Technische Hochschule Aachen 1984.
- [51] A. Nehrings, H.-D. Scharf, J. Runsink, *Angew. Chem.* 97 (1985) 882; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 877.
- [52] A. I. Meyers, S. A. Flemming, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 306.
- [53] M. Demuth, A. Palomer, H.-D. Sluma, A. K. Dey, C. Krüger, Y.-H. Tsay, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1093; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 877.
- [54] N. Hoffmann, H.-D. Scharf, J. Runsink, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 2637.
- [55] a) H. Herzog, H. Koch, H.-D. Scharf, J. Runsink, *Tetrahedron* 42 (1986) 3547; b) H. Herzog, H. Koch, H.-D. Scharf, *Chem. Ber.* 120 (1987) 1737.
- [56] H. Koch, J. Runsink, H.-D. Scharf, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3217.
- [57] J. Runsink, H. Koch, A. Nehrings, H.-D. Scharf, E. Nowack, T. Hahn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1988, 49.
- [58] M. Weuthen, H.-D. Scharf, J. Runsink, R. Vaßen, *Chem. Ber.* 121 (1988) 971.
- [59] E. Paternò, G. Chieffi, *Gazz. Chim. Ital.* 39 (1909) 341.
- [60] G. Büchi, C. G. Inman, E. S. Lipinsky, *J. Am. Chem. Soc.* 76 (1954) 4327.
- [61] a) R. A. Caldwell, G.-W. Sovocool, R. P. Gajewski, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 2549; b) R. A. Caldwell, T. Majima, C. Pac, *ibid.* 104 (1982) 629.
- [62] N. J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry*, Benjamin Cummings, Menlo Park, CA, USA 1978.
- [63] a) W. G. Dauben, L. Salem, N. J. Turro, *Acc. Chem. Res.* 8 (1975) 41; b) N. J. Turro, P. A. Wriede, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 320; c) N. J. Turro, C. Dalton, K. Dawes, G. Farrington, R. Hautala, D. Morton, M. Morton, M. Niemczyk, N. Schore, *Acc. Chem. Res.* 5 (1972) 92; d) N. J. Turro, *Pure Appl. Chem.* 27 (1971) 679; e) J. C. Dalton, N. J. Turro, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 21 (1970) 499.
- [64] P. J. Wagner, *Top. Curr. Chem.* 66 (1976) 3.
- [65] S. C. Freilich, K. S. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6255.
- [66] S. C. Freilich, K. S. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3819.
- [67] a) D. R. Arnold, *Adv. Photochem.* 6 (1968) 301; b) G. Jones II, *Org. Photochem.* 5 (1981) 1; c) H. A. J. Carless in W. M. Horspool (Hrsg.): *Synthetic Organic Photochemistry*, Plenum, New York 1983, S. 425; d) K. M. Wilson, *Org. Photochem.* 7 (1985) 339; e) R. A. Caldwell, D. Creed, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 45; f) S. L. Mattes, S. Farid, *ibid.* 15 (1982) 80; g) U. Maharaj, M. A. J. Winnik, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2328.
- [68] Siehe [28].
- [69] a) Y. Araki, *Carbohydr. Res.* 58 (1977) C4 C6; b) Y. Araki, J.-i. Nagasawa, Y. Tshido, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 12; c) S. L. Schreiber, A. H. Hoveyda, H.-J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 660; d) S. L. Schreiber, K. Satake, *ibid.* 105 (1983) 6723; e) *ibid.* 106 (1984) 4186; f) S. L. Schreiber, A. H. Hoveyda, *ibid.* 106 (1984) 7200; g) T. Kožluk, A. Zamojski, *Tetrahedron* 39 (1983) 805; h) M. Braun, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 33 (1985) 213.
- [70] a) J. Saltiel, J. D'Agostino, E. D. Megarity, L. Metts, K. R. Neusberger, M. Wrighton, O. L. Zafriou, O. C. Chapman *Org. Photochem.* 3 (1978) 1; b) L. G. Arnaut, S. J. Formosinho, *J. Photochem.* 31 (1985) 315.
- [71] a) R. M. Wilson, S. W. Wunderly, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 461; b) W. Adam, U. Kliem, V. Lucchini, *Liebigs Ann. Chem.* 1988, 869; c) R. M. Wilson, S. W. Wunderly, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 7350; d) W. Adam, U. Kliem, V. Lucchini, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 2953; e) W. Adam, U. Kliem, T. Monsandl, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 4986; f) W. Adam, U. Kliem, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *J. Prakt. Chem.* 330 (1988) 391.
- [72] M. Weuthen, *Dissertation*, Technische Hochschule Aachen 1987.
- [73] R. Vaßen, *Dissertation*, Technische Hochschule Aachen 1988.
- [74] H. Buschmann, *Dissertation*, Technische Hochschule Aachen 1991.
- [75] N. Hoffmann, *Diplomarbeit*, Technische Hochschule Aachen 1986.
- [76] Die Diastereoselektivität der photochemischen Oxetanbildung nach Gleichung (1) wird durch den *de*-Wert des im Überschuß gebildeten Oxetans charakterisiert und aus dem ¹³C-NMR-Spektrum gemäß (24) ermittelt. Dabei sind *c* die Konzentration des Überschußdiastereomers, *c'* die des Unterschußdiastereomers im Produktgemisch und *I/I'* die Intensität der NMR-Signale. Je nach System konnten zwischen 14 und 16 Signalpaare zur *de*-Bestimmung herangezogen werden. Die in Tabelle 1 angegebenen *de*-Werte sind Mittelwerte aus mehreren unabhängigen Messungen. Durch das angewendete Verfahren konnten Verfälschungen der Produktverteilung durch Kern-Overhauser- und Spin-Relaxationseffekte klein gehalten werden.
- [77] a) B. M. Trost, D. O'Krongly, D. Belletine, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7595; b) W. Oppolzer, M. Kurth, D. Reichlin, C. Chapuis, M. Mohnhaupt, F. Moffatt, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2802.
- [78] a) J. K. Whitesell, R. M. Lawrence, *Chimia* 40 (1986) 318; b) J. K. Whitesell, H.-H. Chen, R. M. Lawrence, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 4663; c) J. K. Whitesell, R. M. Lawrence, H.-H. Chen, *ibid.* 51 (1986) 4779.
- [79] H. Herzog, H.-D. Scharf, *Synthesis* 1986, 788.
- [80] G. Quinkert, H. G. Schmalz, E. M. Dzierzynsky, G. Dürner, J. W. Bats, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1023; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 992.
- [81] M. W. Plath, *Dissertation*, Technische Hochschule Aachen 1991.
- [82] a) Die Begriffe Diastereo- und Regioselektivität werden im Sinne der Definition von D. Seebach benutzt; D. Seebach, *Angew. Chem.* 91 (1979) 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 239; b) B. M. Trost, *Science* 219 (1983) 4582.
- [83] a) O. Exner in N. B. Charman, J. Shorter (Hrsg.): *Correlation Analysis in Chemistry: Recent Advances*, Plenum, New York 1978, S. 439-450; b) H. H. Jaffé, *Chem. Rev.* 53 (1953) 191; c) C. D. Johnson: *The Hammett Equation*, Cambridge University Press 1973.
- [84] Zu beachten ist, daß bei dieser Korrelation die Quotienten der aus den Diastereomerenüberschüssen zugänglichen Geschwindigkeitskonstanten zum Quotienten der Geschwindigkeitskonstanten des unsubstituierten Systems ins Verhältnis gesetzt werden. Dies beeinflußt den gefundenen *ρ*-Wert dahingehend, daß die als Quotient der jeweiligen Gleichgewichtskonstanten von substituiertem und unsubstituiertem System definierten *σ*-Werte aus der Literatur stammen; sie sind dort das Ergebnis der direkten Quotientenbildung aus den Geschwindigkeitskonstanten des substituierten und des unsubstituierten Systems.
- [85] H. Buschmann, H.-D. Scharf, *Synthesis* 1988, 827.
- [86] C. Rowland, L. Salem, *Angew. Chem.* 84 (1972) 86; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 92.
- [87] a) J. M. Vanest, R. H. Martin, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 98 (1979) 113; b) G. L. Lange, C. Decicco, M. Lee, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 2833; c) J.-P. Pétet, F. Hénin, R. Morzezeai, J. Muzart, O. Piva, *Pure Appl. Chem.* 58 (1986) 1257; d) M. Demuth, *ibid.* 58 (1986) 1233.
- [88] a) H. Eyring, *J. Chem. Phys.* 3 (1935) 107; b) S. Glasstone, K. J. Laidler, H. Eyring: *The Theory of Rate Processes*, McGraw-Hill, New York 1941.
- [89] a) O. Exner in N. B. Charman, J. Shorter (Hrsg.): *Correlation Analysis in Chemistry: Recent Advances*, Plenum, New York 1978, S. 439; b) *Correlation Analysis of Chemical Data*, Plenum, New York 1988, S. 99; c) *Collect. Czech. Chem. Commun.* 39 (1974) 515.
- [90] J. E. Leffler, *J. Org. Chem.* 20 (1955) 1202.
- [91] H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 634 (1960) 23.
- [92] a) B. Giese, *Angew. Chem.* 89 (1977) 162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 125; b) *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 438; c) B. Giese, J. Meister, *Angew. Chem.* 90 (1978) 636; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 595; d) B. Giese, W.-B. Lee, J. Meister, *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 725; e) B. Giese, *Angew. Chem.* 92 (1980) 864; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 835; f) B. Giese, W.-B. Lee, C. Neumann, *ibid.* 94 (1982) 320 bzw. 21 (1982) 310; g) B. Giese, *ibid.* 88 (1976) 159, 161, 723 bzw. 15 (1976) 173, 174, 688.
- [93] F. P. Price, L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* 63 (1941) 2387.
- [94] a) P. Ooms, W. Hartmann, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 4271; b) S. H. Schroeter, C. M. Orlando, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 1181; c) S. H. Schroeter, *ibid.* 34 (1969) 1188; d) *Chem. Commun.* 1969, 12; e) H. Dürr, P. Heitkampfer, P. Herbst, *Synthesis* 1972, 261.
- [95] P. S. Skell, M. S. Cholod, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 7131.
- [96] a) R. Lumry, S. Rajender, *Biopolymers* 9 (1970) 1125; b) P. Göldi, H. G. Elias, *Makromol. Chem.* 153 (1972) 81; c) T. Yorozu, K. Hayashi, M. Irie, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 5480.
- [97] Das Vorhandensein eines Inversionspunktes bei der Temperaturabhängigkeit der Regioselektivität wurde von uns zunächst nicht erkannt [34]. Eine erneute Auswertung der experimentellen Daten im Lichte der Isoinversionsbeziehung zeigte jedoch die Existenz eines Inversionspunktes im Eyring-Diagramm an.
- [98] An dieser Stelle ist der große Nutzen von Auxiliaren, die Diastereomerenüberschüsse im unteren bis mittleren Bereich produzieren, für mechanistische Untersuchungen zu erkennen, da die mittleren *de*-Werte in besonderem Maße durch geringe Variationen der Reaktantenstruktur und oder geringe Änderungen der Reaktionsbedingungen beeinflußt werden [36, 37].
- [99] a) J. K. Whitesell, A. Bhattacharya, K. Henke, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 988; b) J. K. Whitesell, D. Deyo, A. Bhattacharya, *ibid.* 1983, 802; c) J. K. Whitesell, J. F. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 2839; d) J. K. Whitesell, D. James, J. F. Carpenter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1985 1449; e) J. K. Whitesell, A. Bhattacharya, C. M. Buchanan, H. H. Chen, D. Deyo, D. James, C. Liu, M. A. Minton, *Tetrahedron* 42 (1986) 2993; f) [39a].
- [100] J. Mattay, *Tetrahedron* 41 (1985) 2393, 2405.
- [101] Siehe [6], S. 40.
- [102] H. Pracejus, H. Mätje, *J. Prakt. Chem.* 296 (1964) 195.
- [103] H. Pracejus, G. Kohl, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 722 (1969) 1.
- [104] H. Pracejus, *Fortschr. Chem. Forsch.* 8 (1967) 493.
- [105] H. Pracejus, G. Wallura, *J. Prakt. Chem.* 291 (1963) 33.
- [106] G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* 46 (1912) 7.
- [107] a) H. Wynberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 100 (1981) 393; b) G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, *ibid.* 108 (1989) 195; c) H. Wynberg, *Top. Stereochem.* 19 (1989) 87.
- [108] A. Tille, H. Pracejus, *Chem. Ber.* 100 (1967) 196.
- [109] V. Prelog, M. Wilhelm, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 1634.

- [110] a) H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.* 1975, 4057; b) K. Hermann, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 2238; c) [107b].
- [111] a) R. Helder, J. C. Hummelen, R. W. P. M. Laane, J. S. Wiering, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1831; b) J. C. Hummelen, H. Wynberg, *ibid.* 1978, 1089; c) H. Wynberg, B. Marsman, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 158; d) Y. Harigaya, H. Yamaguchi, M. Onde, *Heterocycles* 15 (1981) 183; e) H. Pluim, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2498.
- [112] a) R. Helder, R. Arends, W. Bolt, H. Hiemstra, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2181; b) H. Pracejus, F. W. Wilcke, K. Hanemann, *J. Prakt. Chem.* 319 (1977) 219; c) N. Kobayashi, K. Iwai, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 7071; d) H. Hiemstra, H. Wynberg, *ibid.* 103 (1981) 417; e) N. Kobayashi, K. Iwai, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 1823.
- [113] a) D. Borremann, R. Wegler, *Chem. Ber.* 99 (1966) 1245; *ibid.* 100 (1967) 1575; b) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1181.
- [114] H. Pracejus, *Tetrahedron Lett.* 1966, 3809.
- [115] a) H. Wynberg, *Chimia* 43 (1989) 150; b) H. Alberts, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 7265.
- [116] Siehe [91].
- [117] T. Yamashita, H. Yasueda, N. Nakamura, *Chem. Lett.* 1974, 585.
- [118] T. Yamashita, H. Yasueda, Y. Miyauchi, N. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50 (1977) 1532.
- [119] T. Yamashita, H. Yasueda, N. Nakatani, N. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 51 (1978) 1183.
- [120] T. Yamashita, H. Yasueda, N. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 52 (1979) 2165.
- [121] K. Herman, H. Wynberg, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 2208.
- [122] N. Kobayashi, K. Iwai, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 7071.
- [123] T. Yamashita, H. Yasueda, N. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 51 (1978) 1247.
- [124] N. Grubhofer, J. Schleith, *Naturwissenschaften* 40 (1953) 508.
- [125] K. Yamauchi, M. Kinoshita, M. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44 (1971) 3186.
- [126] C. P. Pirazzi, A. Menil, J. C. Rabadeux, A. Pleudeau, *J. Polym. Sci., Polym. Symp. No. 52* (1975) 1.
- [127] H. Suda, R. Oda, *Kanazawa Daigaku Kogakubu Kiyo* 2 (1960) 215.
- [128] H. Pracejus, A. Tille, *Chem. Ber.* 96 (1963) 854.
- [129] S. Winter, H. Pracejus, *Chem. Ber.* 99 (1966) 151.
- [130] Siehe [6], S. 276f.
- [131] P. A. Levene, A. Rothen, *J. Biol. Chem.* 127 (1939) 237.
- [132] Siehe [7], S. 53.
- [133] Siehe [6], S. 160ff und 297ff.
- [134] R. M. Williams: *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon, Oxford 1989, S. 230.
- [135] a) H. B. Kagan in G. Wilkinson, F. G. A. Stone, W. E. Abel (Hrsg.): *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8, Pergamon, Oxford 1982, S. 463; b) B. Bosnich, *NATO ASI Ser. Ser. E* 103 (1986); c) J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, Orlando, FL, USA 1985; d) P. Pino, G. Consiglio, *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 1781; e) H. Brunner, *Kontakt (Darmstadt)* 1981, Nr. 3, S. 3; f) B. Bosnich, M. D. Fryzuk, *Top. Stereochem.* 12 (1981) 119.
- [136] K. Hermann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 26 (1978) 651.
- [137] H. Brunner, *Synthesis* 1988, 645.
- [138] W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 106.
- [139] H. Brunner, *Top. Stereochem.* 18 (1988) 129.
- [140] G. Wilke, H. Bönemann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 28 (1980) 572.
- [141] J. M. Brown, *Chem. Br.* 1989, 276.
- [142] J. Falbe, H. Bahrmann, *Chem. Unserer Zeit* 15 (1981) 37.
- [143] J. M. Brown, *Angew. Chem.* 99 (1987) 169; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 190.
- [144] a) R. Noyori, M. Kitamura („Enantioselective Catalysis with Metal Complexes - an Overview“) in R. Scheffold (Hrsg.): *Modern Synthetic Methods*, Vol. 5, Springer, Berlin 1989, S. 115; b) B. Bogdanovic, *Angew. Chem.* 85 (1973) 1013; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12 (1973) 954; c) I. Ojima, N. Clos, C. Bastos, *Tetrahedron* 45 (1989) 6901.
- [145] J. M. Brown, *Chem. Ind. (London)* 1988, 612.
- [146] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* 18 (1988) 249.
- [147] H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 1966, 5239.
- [148] L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem.* 80 (1968) 1034; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7 (1968) 942.
- [149] a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* 1968, 1445; b) B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Mol. Catal.* 19 (1983) 159.
- [150] J. A. Osborne, F. H. Jardine, Y. F. Yang, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* 1966, 1711.
- [151] a) J. D. Morrison, R. E. Burnett, A. M. Aguiar, C. J. Morrow, C. Philips, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 1301; b) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 10; c) J. D. Morrison, W. F. Masler, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 270.
- [152] a) T.-P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1971, 481; b) *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 6429.
- [153] a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 172 (1970) 232; *ibid.* 214 (1973) 119; b) *Chem. Eng. News* 48 (1970) Nr. 29, S. 41; *ibid.* 50 (1972) Nr. 6, S. 4; c) *Chem. Technol.* 1972, 590; d) *Adv. Chem. Ser.* 132 (1974) 274; e) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 2567; f) Y. Izumi, I. Chibata, T. Itoh, *Angew. Chem.* 90 (1978) 187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 176.
- [154] H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 846.
- [155] H. Brunner, *Angew. Chem.* 95 (1983) 921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 297.
- [156] H. Brunner, *Chem. Unserer Zeit* 14 (1980) 377.
- [157] D. Valentine, Jr., J. W. Scott, *Synthesis* 1978, 329.
- [158] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* 10 (1978) 175.
- [159] O. Consiglio, P. Pino, *Top. Curr. Chem.* 105 (1982) 77.
- [160] K. E. Koenig in [135c], S. 71.
- [161] K. E. Koenig, G. L. Bachman, B. D. Vineyard, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2362.
- [162] M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 6262.
- [163] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 5946.
- [164] R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 2134, 2143.
- [165] J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3040.
- [166] M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 5491.
- [167] J. Halpern, *Science* 217 (1982) 401.
- [168] C. R. Landis, J. Halpern, *J. Organomet. Chem.* 250 (1983) 485.
- [169] A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5952.
- [170] J. Halpern, *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 99.
- [171] J. Halpern in [135c], S. 41.
- [172] C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 1746, 6217.
- [173] a) J. M. Brown, P. A. Chaloner, B. A. Murrer, D. Parker, *ACS Symp. Ser.* 119 (1980) 1731; b) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 344.
- [174] a) D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2987; b) D. Sinou, D. Lafont, G. Descotes, T. Dayrit, *Nouv. J. Chim.* 7 (1983) 291.
- [175] I. Ojima, T. Kogure, N. Yoda, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4728.
- [176] V. A. Pavlov, E. I. Klabunovskii, Yu. T. Yonovsky, *J. Mol. Catal.* 44 (1988) 217.
- [177] K. E. König, W. S. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 7561.
- [178] a) K. E. König, G. L. Bachman, B. D. Vineyard, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2362; b) K. E. König in J. R. Kosak (Hrsg.): *Catalysis of Organic Reactions*, Marcel Dekker, New York 1984, S. 63, 78.
- [179] R. Glaser, J. Blumenfeld, M. Twaik, *Tetrahedron Lett.* 1977, 4639.
- [180] R. Glaser, S. Geresh, J. Blumenfeld, B. Vanais, M. Twaik, *Isr. J. Chem.* 15 (1976/77) 17.
- [181] a) A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *Inorg. Chim. Acta* 37 (1979) L477; b) J. M. Brown, R. Glaser, P. A. Chaloner, S. Geresh, *Tetrahedron* 36 (1980) 815; c) J. M. Brown, D. Parker, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 2722.
- [182] a) C. Botteghi, S. Gladiali, M. Bianchi, U. Matteoli, P. Frediani, P. G. Vergamini, E. Benedetti, *J. Organomet. Chem.* 250 (1977) 221; b) G. Balavoine, T. P. Dang, C. Eskenazi, H. B. Kagan, *J. Mol. Catal.* 7 (1980) 307; c) T. H. Johnson, L. A. Siegle, V. J. K. Chaffin, *ibid.* 9 (1980) 307; d) E. R. James, R. S. McMillan, *Can. J. Chem.* 55 (1977) 3927; e) K. Ohkubo, I. Terada, K. Yoshinaga, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* 15 (1979) 421; f) K. Ohkubo, I. Terada, K. Sugahara, K. Yoshinaga, *J. Mol. Catal.* 7 (1980) 421.
- [183] a) A. Fischli, D. Süss, *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 2361; b) A. Fischli, J. J. Daly, *ibid.* 63 (1980) 1628; c) Y. Ohgo, K. Kobayashi, S. Takeuchi, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 45 (1972) 933; d) S. Takeuchi, Y. Ohgo, *ibid.* 54 (1981) 2136.
- [184] a) E. Cesarotti, R. Ugo, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* 91 (1979) 842; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 779; b) E. Cesarotti, R. Ugo, R. Vitiello, *J. Mol. Catal.* 12 (1981) 63.
- [185] U. Nagel, B. Rieger, *Organometallics* 8 (1989) 1534.
- [186] a) U. Nagel, *Angew. Chem.* 96 (1984) 425; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 435; b) U. Nagel, E. Kinzel, J. Andrade, G. Prescher, *Chem. Ber.* 119 (1986) 3326; c) U. Nagel, B. Rieger, *ibid.* 121 (1988) 1123.
- [187] Die δ/λ -Konformation ist für den RhPCCP-Ring wie für das entsprechende Strukturelement MNCCN der zahlreichen Ethylendiamin-Komplexe definiert; vgl. The Commission on the Nomenclature of Inorganic Chemistry of the International Union of Pure and Applied Chemistry, *Inorg. Chem.* 9 (1970) 1.
- [188] Nach Arbeiten von Brown et al. wird bei siebengliedrigen Chelatringen die Produkt-Konfiguration durch die Sessel- und Twist-Boot-Konformation des Katalysators determiniert. Hierbei erzeugt ausgehend von (Z)-Enamiden die Sessel-Konformation (S)-Aminosäuren, die Twist-Boot-Form die (R)-Enantiomere [173a].
- [189] H. Brunner, *Acc. Chem. Res.* 12 (1979) 250.
- [190] a) K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3735; b) J. Kötter, G. Greber, *Chem. Ber.* 113 (1980) 2323.
- [191] a) K. Achiwa, *Chem. Lett.* 1977, 777; b) C. Catiavela, J. A. Mayoral, E. Melendez, R. Olson, L. A. Oro, M. J. Pinillos, *React. Kinet. Catal. Lett.* 21 (1982) 173; c) J. M. Brown, P. A. Chaloner, G. Descotes, R. Glaser, D. Lafont, D. Sinou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 611.
- [192] a) J. Bakos, I. Tóth, B. Heil, L. Markó, *J. Organomet. Chem.* 279 (1985) 23; b) N. Ulrich, E. Kinzel, J. Andrade, G. Prescher, *Chem. Ber.* 119 (1986) 3326.
- [193] a) W. R. Cullen, Y. Sugi, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1635; b) A. Uehara, T. Kubota, R. Tsuchiga, *Chem. Lett.* 1983, 441.
- [194] R. Selke, H. Pracejus, *J. Mol. Catal.* 37 (1986) 213.

- [195] M. Čapka, J. Hettflejš, R. Selke, *React. Kinet. Catal. Lett.* 10 (1979) 225.
- [196] I. Ojima, T. Kogure, N. Yoda, *Chem. Lett.* 1979, 495.
- [197] C. Valentini, E. Cernia, M. Fiorini, G. M. Giongo, *J. Mol. Catal.* 23 (1984) 81.
- [198] W. J. le Noble, *Chem. Unserer Zeit* 17 (1983) 152.
- [199] W. J. le Noble in R. van Eldik, J. Jones (Hrsg.): *High Pressure Chemistry and Biochemistry*, Reidel, Dordrecht 1987, S. 279.
- [200] T. Asano, W. J. le Noble, *Chem. Rev.* 89 (1989) 549.
- [201] R. Selke, *J. Organomet. Chem.* 370 (1989) 249.
- [202] J. C. Sheehan, R. Chandler, *J. Am. Chem. Soc.* 83 (1961) 4795.
- [203] M. Nakayama, G. Maeda, T. Kaneko, H. Katsura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44 (1971) 1150.
- [204] N. Izumiya, S. Lee, T. Kanmera, H. Aoyagi, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 8346.
- [205] T. Kanmera, S. Lee, H. Aoyagi, N. Izumiya, *Tetrahedron Lett.* 1979, 4483.
- [206] I. Ojima, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1239.
- [207] D. Meyer, J.-C. Poulin, H. B. Kagan, H. Levine-Pinto, J.-L. Morget, P. Fromageot, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4680.
- [208] K. Omura, T. Ito, A. Nakamura, *Chem. Lett.* 1980, 481.
- [209] K. Harada, M. Takasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 57 (1984) 1427.
- [210] K. Harada, T. Yoshida, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 4366.
- [211] K. Harada in [135c], S. 345.
- [212] F. Koop, C. Martius, *Z. Physiol. Chem.* 258 (1939) 238.
- [213] J. B. Herbst, E. A. Swart, *J. Org. Chem.* 11 (1946) 368.
- [214] R. G. Hiskey, R. C. Northrop, *J. Am. Chem. Soc.* 83 (1961) 4798.
- [215] K. Matsumoto, K. Harada, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 1956.
- [216] K. Harada, *Nature* 212 (1966) 1571.
- [217] K. Harada, *J. Org. Chem.* 32 (1967) 1790.
- [218] A. Kandi, S. Mitsui, *Nippon Kagaku Zasshi* 89 (1966) 183.
- [219] R. G. Hiskey, R. C. Northrop, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1965) 1753.
- [220] K. Harada, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.* 32 (1967) 1794.
- [221] K. Harada, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 4467.
- [222] K. Harada, T. Yoshida, *Chem. Commun.* 1970, 1071.
- [223] Siehe [7], S. 100.
- [224] Siehe [6], S. 302.
- [225] J. Rétey, J. A. Robinson: *Stereospecificity in Organic Chemistry and Enzymology*, Verlag Chemie, Weinheim 1982, S. 169.
- [226] Y. Tachibana, M. Ando, H. Kuzuhara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 56 (1983) 3652.
- [227] K. Harada, T. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 43 (1970) 921.
- [228] K. Harada, S. Shiono, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 57 (1984) 1367.
- [229] K. Harada, Y. Kataoka, *Chem. Lett.* 1987, 791.
- [230] K. Harada, T. Munegumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 57 (1984) 3203.
- [231] K. Harada, Y. Kataoka, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2103.
- [232] Die Transaminierung spielt beim biochemischen Auf- und Abbau der Eiweißstoffe eine Rolle. Durch Aminotransferasen wird eine wechselseitige Aminierung und Desaminierung zwischen Ketosäuren (vornehmlich Brenztraubensäure) und Glutaminsäure bewirkt, ohne daß freies Ammoniak auftritt. Als Coenzym der Aminotransferasen fungiert das Pyridoxalphosphat (Vitamin B₆).
- [233] A. C. Somersall, E. Dau, J. E. Guillet, *Macromolecules* 7 (1974) 233.
- [234] J. E. Guillet, *NATO ASI Ser. Ser. C* 182 (1986) 467.
- [235] M. J. Kamlet, L. A. Kaplan, *J. Org. Chem.* 22 (1957) 576.
- [236] K. Shinzawa, I. Tanaka, *J. Phys. Chem.* 68 (1964) 1205.
- [237] J. S. Splitter, M. Calvin, *J. Org. Chem.* 20 (1955) 1086.
- [238] J. S. Splitter, M. Calvin, *J. Org. Chem.* 23 (1958) 651.
- [239] L. Chardonens, P. Heinrich, *Helv. Chim. Acta* 32 (1949) 656.
- [240] A. Schönberg: *Präparative Organische Photochemie*, Springer, Berlin 1958.
- [241] N. Harada, Y. Mori, I. Tanaka, *Mol. Photochem.* 1 (1970) 153.
- [242] A. Beckett, G. Porter, *Trans. Faraday Soc.* 59 (1963) 2051.
- [243] a) K. Koyana, I. Tanaka, *J. Phys. Chem.* 69 (1965) 2545; b) K. Shinzawa, I. Tanaka, *ibid.* 68 (1964) 1205.
- [244] a) D. R. Boyd, R. M. Campbell, P. B. Coulter, J. Grimshaw, D. C. Neill, B. Jennings, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 849; b) C. Bezzecki, D. Mostowicz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 244; c) J. S. Splitter, M. Calvin, *J. Org. Chem.* 23 (1958) 651; d) *ibid.* 30 (1965) 3427; e) D. R. Boyd, B. Jennings, R. Spratt, *Chem. Commun.* 1970, 745; f) J. S. Splitter, T.-M. Su, H. Ono, M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 4075.
- [245] L. M. Jackman, B. C. Lange, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4494.
- [246] T. Endo, M. Hashimoto, T. Orii, M. M. Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 57 (1984) 1562.
- [247] T. Endo, H. Takei, T. Isago, J. Kato, M. M. Ito, K. Guro, K. Akiyama, Y. Nakajima, H. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8166.
- [248] T. Endo, *Top. Curr. Chem.* 128 (1985) 91.
- [249] T. Endo, H. Kashahara, S. Yugi, K. Tojima, M. M. Ito, M. Ogino, K. Kagino, *Chem. Lett.* 1986, 705.
- [250] J. Rebeck, Jr., *Top. Curr. Chem.* 149 (1988) 189; *Angew. Chem.* 102 (1990) 261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 245.
- [251] A. L. Lehninger: *Biochemie*, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1979, S. 168.
- [252] R. Noyori, *Chem. Soc. Rev.* 18 (1989) 187. R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* 103 (1991) 34; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30 (1991) 49.
- [253] a) J. Kraut, *Science* 242 (1988) 533. b) S. A. Brenner, *Chem. Rev.* 89 (1989) 789.
- [254] C.-W. Wong, *Science* 244 (1989) 1145.
- [255] a) I. H. Segel: *Enzyme Kinetics*, Wiley, New York 1975; b) Y.-C. Chang, R. D. Scott, D. J. Graves, *Biochemistry* 25 (1986) 1932; c) Y.-Y. Huang, T. Hara, S. Sligar, M. J. Coon, T. Kimura, *ibid.* 25 (1986) 1390; d) V. Krasnobajew, R. Böniger, *Chimia* 29 (1975) 123.
- [256] a) C. U. Pittman, Jr., R. M. Hanes, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 5402; b) C. U. Pittman, Jr., A. Hirao, C. Jones, R. M. Hanes, Q. Ng, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 295 (1977) 15; c) C. U. Pittman, Jr. in G. Wilkinson, F. G. A. Stone, W. E. Abel (Hrsg.): *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8, Pergamon, Oxford 1982, S. 569; d) T. Hayashi, M. Tanaka, Y. Ikeda, I. Ogata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 52 (1979) 2605; e) M. Tanaka, Y. Watanabe, T.-A. Mitsudo, Y. Takegami, *ibid.* 47 (1974) 1698.
- [257] a) B. Bosnich, M. D. Fryzuk, *Top. Stereochem.* 12 (1980) 119; b) H. Siegel, W. Himmele, *Angew. Chem.* 92 (1980) 182; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 178; c) [256b]; d) L. Kollár, J. Bakos, I. Tóth, B. Heil, *J. Organomet. Chem.* 350 (1988) 277.
- [258] Siehe [256d, e].
- [259] a) K. Yamamoto, Y. Uramoto, M. Kumada, *J. Organomet. Chem.* 31 (1971) C 9; b) T. Hayashi, M. Kumada, *Acc. Chem. Res.* 15 (1982) 395; c) N. Langlois, T.-P. Dang, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* 1973, 4865; d) K. Felföldi, I. Kapocsi, M. Bartók, *J. Organomet. Chem.* 362 (1989) 411.
- [260] a) K. Watabe, R. Charles, E. Gil-Av, *Angew. Chem.* 101 (1989) 195; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 192; b) V. Schurig, J. Ossig, R. Link, *ibid.* 101 (1989) 197 bzw. 28 (1989) 194.
- [261] a) siehe [87]; b) O. Piva, J.-P. Pete, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 5157; c) O. Piva, R. Mortezaei, F. Hénin, J. Muzart, J.-P. Pete, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 9263; siehe auch F. Hénin, J. Muzart, J.-P. Pete, A. M'boungou-M'passi, H. Rau, *Angew. Chem.* 103 (1991) 460; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30 (1991) 416.
- [262] J.-M. Vanest, R. H. Martin, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 98 (1979) 113.
- [263] R. R. Krug, W. G. Hunter, R. A. Grieger, *J. Phys. Chem.* 80 (1976) 2335, 2341.
- [264] a) [158]; b) J. C. Fiaud, A. Horeau, *Tetrahedron Lett.* 1972, 2565.
- [265] Nach H. Wynberg ist die Verwendung von racemischen Auxiliaren zur *de*-Bestimmung nur in erster Näherung zulässig, da durch die Anwesenheit chiraler Reagentien das Medium chiral wird, was gleichbedeutend mit einem „chiralen Lösungsmittelleffekt“ ist. In einem racemischen System können daher die Wechselwirkungen der Enantiomere untereinander (*R-R*-, *R-S*- und *S-S*-Wechselwirkung) zu einer abweichenden asymmetrischen Induktion führen: H. Wynberg, B. Feringa, *Tetrahedron* 32 (1976) 2831.
- [266] Die Auswertung des Datenmaterials für druckabhängige Selektivitätsmessungen muß in Einzelfällen kritisch betrachtet werden, da die experimentellen Details der Messungen aus der Literatur nicht bekannt waren. So könnte das Auftreten der beschriebenen Inversionspunkte auch auf uneinheitliche experimentelle Bedingungen zurückzuführen sein. Wir danken Herrn R. Selke (Rostock) für diese Anmerkung.
- [267] a) H. B. Kagan, T.-P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 6429; b) H. B. Kagan in [135c], S. 1.
- [268] L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 94.
- [269] W. Linert, R. F. Jameson, *Chem. Soc. Rev.* 18 (1989) 477.
- [270] a) J. Rétey, J. A. Robinson: *Stereospecificity in Organic Chemistry and Enzymology*, Verlag Chemie, Weinheim 1982; b) T. W. Goodwin, *Essays Biochem.* 9 (1973) 103.
- [271] a) L. Duhamel, P. Duhamel, J.-C. Launay, J.-C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1984, 421. b) L. Horner, *Kontakte (Darmstadt)* 1979, Nr. 3; *ibid.* 1980, Nr. 1.
- [272] a) Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 36 (1963) 155; b) Y. Izumi, S. Tatsumi, M. Imaida, S. Akabori, *ibid.* 38 (1965) 1206; c) S. Tatsumi, *ibid.* 41 (1968) 408; d) Y. Izumi, K. Matsunaga, S. Tatsumi, M. Imaida, *ibid.* 41 (1968) 2515; e) Y. Izumi, K. Ohkubo, *ibid.* 44 (1971) 1330; f) F. Hiyashi, T. Ninomiya, Y. Izumi, *ibid.* 44 (1971) 1333; g) Y. Izumi, S. Yajima, K. Okuda, K. K. Babievsky, *ibid.* 44 (1971) 1416; h) Y. Izumi, T. Harada, T. Tanabe, K. Ohkubo, *ibid.* 44 (1971) 1418; i) T. Harada, M. Imaida, Y. Izumi, *ibid.* 44 (1971) 1419; j) T. Harada, *ibid.* 53 (1980) 1019.
- [273] J.-H. Youn, *Dissertation*, Technische Universität München 1986.
- [274] J. Jähme, C. Rüchardt, *Angew. Chem.* 93 (1981) 919; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 885.
- [275] G. A. Somorjai, *J. Phys. Chem.* 94 (1990) 1013.
- [276] a) H. Kanoi, H. Matsuda, *J. Mol. Catal.* 29 (1985) 157; b) A. Nakamura, A. Konishi, Y. Tatsumo, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 3443; c) A. Nakamura, A. Konishi, R. Tsujitani, M. A. Kudo, S. Otsuka, *ibid.* 100 (1978) 3449.
- [277] A. Pitchen, E. Duñach, N. N. Deshmulch, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 8188.
- [278] a) J. P. Vigneron, I. Jacquet, *Tetrahedron* 32 (1976) 935; b) C. Zioudrou, P. Chrysoschou, *Tetrahedron Lett.* 1972, 5293; c) *Tetrahedron* 33 (1977) 2103; d) T. J. Leitereg, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 4019; e) *ibid.* 90 (1968) 4011; f) E. L. Eliel, S. Morris-Natschke, *ibid.* 106 (1984) 2937; g) Y. Gault, H. Felkin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1960, 1342; h) P. T. Lansbury, R. E. MacLeay, *J. Org. Chem.* 28 (1963) 1940; i) M. Chérest, *Tetrahedron* 36 (1980) 1593; j) R. Noyori, I. Tomino, Y. Taminoto, N. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 6709; k) G. M. Giongo, F. Di

- Gregorio, N. Palladino, W. Marconi, *Tetrahedron Lett.* 1973, 3195; l) O. Červinka, O. Bělovský, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 32 (1967) 3897; m) G. P. Giacomelli, R. Menicayli, L. Lardicci, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 4009; n) G. Giacomelli, R. Menicagli, A. M. Caporusso, L. Lardicci, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1790; o) G. P. Giacomelli, R. Menicayli, L. Lardicci, *ibid.* 38 (1973) 2370; p) E. C. Ashby, S. H. Yu, *ibid.* 35 (1970) 1034; q) H. Haubenstock, *Top. Stereochem.* 14 (1983) 231; r) S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1990, 937; s) G. Muchow, Y. Vannoorenberghe, G. Buono, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 6163.
- [279] M. Balla-Tamasi, *Dissertation*, Technische Universität München 1974.
- [280] a) J. Saltiel, A. D. Rousseau, A. Sykes, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 5903; b) S. Malkin, E. Fischer, *J. Phys. Chem.* 68 (1964) 1153; c) *ibid.* 66 (1962) 2482; d) U. Maharaj, M. A. Winnik, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2328; e) J. D. Coyle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1972, 683.
- [281] a) L. T. Kanerva, E. K. Euranto, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5419; b) D. Seebach, H.-O. Kalinowski, B. Bastani, G. Cross, H. Daum, H. Dörr, N. P. DuPrez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H.-A. Oei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 301; c) H. E. Zimmermann, T. W. Cutshall, *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1959) 4305; d) M. Nitta, K. Aomura, K. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 47 (1974) 2360; e) T. Baba, K. Nakamoto, S. Nishiyama, S. Tsuruya, M. Masai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1990, 1113; f) W. Cocker, P. V. R. Shannon, P. A. Staniland, *J. Chem. Soc. C* 1966, 64; g) M. Srebnik, N. N. Joshi, H. C. Brown, R. B. Wetherill, *Isr. J. Chem.* 29 (1989) 229; h) A. I. Meyers, G. Knaus, K. Kamata, M. E. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 567; i) T. Okawa, K. Harada, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 3286; j) K. Hiroi, K. Nakazawa, *Chem. Lett.* 1980, 1077.
- [282] M. Vanderwalle, P. DeClercq, *Tetrahedron* 41 (1985) 1767.
- [283] a) K. Tomioka, M. Nakajima, Y. Iitaka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 573; b) E. N. Jacobsen, I. Marko, M. B. France, J. S. Svendsen, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 737; c) J. S. M. Wai, I. Marko, J. S. Svendsen, M. G. Finn, E. N. Jacobsen, K. B. Sharpless, *ibid.* 111 (1989) 1123; d) T. Oishi, M. Hirama, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 5834; e) E. J. Corey, P. D. Jardine, S. Virgil, P.-W. Yuen, R. D. Connell, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 9243; f) E. J. Corey, G. I. Lotto, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 2665.
- [284] M. W. Plath, H.-D. Scharf, C. Raabe, C. Krüger, *Synthesis* 1990, 951.
- [285] M. Tamura, S. Shiono, K. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 62 (1989) 3838.
- [286] K. Harada, S. Shiono, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 57 (1984) 1040.
- [287] M. Nakayama, G. Maeda, T. Kaneko, H. Katsura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44 (1971) 1150.
- [288] a) S. Ikeda, T. Yamagishi, M. Yamaguchi, M. Hida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 62 (1989) 3508; b) T. Yamagishi, S. Ikeda, M. Yatagai, M. Yamaguchi, M. Hida, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1988, 1787.
- [289] D. P. Riley, R. E. Shumate, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 5187.
- [290] V. Šunjić, I. Habuš, G. Snatzke, *J. Organomet. Chem.* 370 (1989) 295.
- [291] B. R. James, D. Mahajan, *J. Organomet. Chem.* 279 (1985) 31.
- [292] U. Salz, C. Rüchardt, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4017.
- [293] J. Jähme, C. Rüchardt, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4011.
- [294] D. P. N. Satchell, R. S. Satchell, *Chem. Soc. Rev.* 4 (1975) 231.
- [295] a) D. Alonso, V. Branchadell, J. Font, A. Oliva, R. M. Ortuño, S. Sánchez-Ferrando, *Tetrahedron* 46 (1990) 4371; b) D. Alonso, J. Ortí, V. Branchadell, A. Oliva, R. M. Ortuño, J. Bertrán, J. Font, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 3060; c) O. Riant, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 7403; d) J. Jurczak, A. Zamojski, *Tetrahedron* 28 (1972) 1505; e) H. M. Walborsky, L. Barash, T. C. Davis, *ibid.* 19 (1963) 2333; f) T. Poll, A. F. Abdel Hady, R. Karge, G. Linz, J. Weetman, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 5595.
- [296] a) I. Ugi, K. Offermann, H. Herlinger, D. Marquarding, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 709 (1967) 1; b) I. Ugi, *Angew. Chem.* 94 (1982) 826; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 810; c) I. Ugi, G. Kaufhold, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 709 (1967) 11; d) D. Marquarding, P. Hoffmann, H. Heitzer, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 1669.
- [297] G. Wilke („Transition Metal Complexes as Catalysts in Organic Synthesis“) in J. Streith, H. Prinzbach, G. Schill (Hrsg.): *Organic Synthesis - an Interdisciplinary Challenge*, Blackwell, Oxford 1985, S. 1.
- [298] a) F. Franks, *Pure Appl. Chem.* 59 (1987) 1189; b) F. Franks, P. J. Lillford, G. Robinson, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* 85 (1989) 2417; c) S. J. Angyal, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 42 (1984) 15; d) *Angew. Chem.* 81 (1969) 172; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8 (1969) 157.
- [299] a) G. J. Hutchings, M. S. Scurrrell, J. R. Woodhouse, *Chem. Soc. Rev.* 18 (1989) 251; b) G. J. Hutchings, J. R. Woodhouse, M. S. Scurrrell, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* 85 (1989) 2507.
- [300] K. Yamamoto, S. Yoshida, H. Nishide, E. Tsuchida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 62 (1989) 3655.
- [301] H. U. Blaser, H. P. Jalett, D. M. Monti, J. F. Reber, J. T. Wehrli, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 41 (1988) 153.
- [302] C. Hatat, A. Karim, N. Kokel, A. Mortreuz, F. Petit, *New. J. Chem.* 14 (1990) 141.
- [303] K. Harada, T. Munegumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 56 (1983) 2774.
- [304] Interessante Gesichtspunkte bezüglich des Mechanismus ergeben sich aus den neueren Untersuchungen von Savéant et al. über die Reaktion von Alkylbromiden mit aromatischen Radikalanionen und mit niedervalenten Eisenporphyrinkomplexen. Das Auftreten von Inversionspunkten im Arrhenius-Diagramm wird auf eine Konkurrenz zwischen einem Enelektronentransfer und einer S_N2-artigen Substitution zurückgeführt: D. Lexa, J.-M. Savéant, K.-B. Su, D.-L. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 7617.