

## Ligandenbeschleunigte Katalyse

David J. Berrisford, Carsten Bolm und K. Barry Sharpless\*

Die Suche nach neuen metallkatalysierten, asymmetrischen Reaktionen hat zu faszinierenden Erkenntnissen darüber geführt, welchen Einfluß chirale Liganden auf Metallkatalysatoren ausüben. Eine praktische Konsequenz daraus war die Entdeckung der ligandenbeschleunigten Katalyse (ligand accelerated catalysis, LAC). Dabei wird ein katalytisch ablaufender Prozeß durch die Zugabe eines spezifischen Liganden so verbessert,

dass die Reaktion schneller, „ligandenbeschleunigt“, abläuft. Sowohl für homogene als auch für heterogene Katalysatorsysteme ist dieses Verhalten bekannt. Das Konzept ist besonders wertvoll für Reaktionen, die durch frühe Übergangsmetalle katalysiert werden und bei denen wegen dynamischer Ligandenaustauschprozesse die effiziente In-situ-Selbstselektion eines hochreaktiven Katalysators aus einer Vielzahl thermo-

dynamisch gebildeter Assoziate erforderlich ist. Die Ergebnisse von detaillierten mechanistischen Studien werden aufgeführt und die Bedeutung von LAC-Phänomenen bei Umsetzungen diskutiert, die mit frühen und späten Übergangsmetallen katalysiert werden.

**Stichworte:** Asymmetrische Synthesen · Dihydroxylierungen · Epoxidierungen · Katalyse · Titanverbindungen

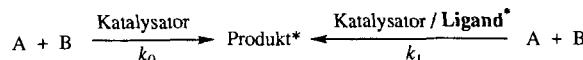
### 1. Einleitung

Mehr als ein Jahrzehnt ist seit der Entdeckung der titankatalysierten asymmetrischen Epoxidierung (AE) von Allylalkoholen vergangen<sup>[1]</sup>. Die Bemühungen, diesen Prozeß zu verstehen und weiterzuentwickeln, haben zu Erkenntnissen hinsichtlich des Mechanismus geführt<sup>[2]</sup>, von denen viele zur Erweiterung der synthetischen Nutzbarkeit des Prozesses verwendet werden konnten<sup>[3]</sup>. Die Entdeckung der AE zeigte, daß ein abiotischer Katalysator nicht der Beschränkung auf ein Substrat unterliegt, die oft für die außergewöhnlich hohe Selektivität von Enzymen charakteristisch ist (das Schlüssel-Schloß-Prinzip). Darüber hinaus beschäftigt uns ein weiteres katalytisches System: Die osmiumtriaxidkatalysierte asymmetrische Dihydroxylierung<sup>[4, 5]</sup> (AD) von Olefinen hat auf den ersten Blick recht wenig gemeinsam mit der asymmetrischen Epoxidierung, abgesehen vom offensichtlichen modus operandi – der enantiofacial selektiven Addition von Heteroatomen an prochirale Olefine. Eines jedoch verbindet die AE und die AD: Beide Reaktionen sind Beispiele für die ligandenbeschleunigte Katalyse (LAC) und verdanken ihren Erfolg diesem Prozeß. In dieser Übersicht wollen wir diese und

andere signifikante Beispiele diskutieren, bei denen Beschleunigungseffekte durch Liganden für eine schnelle und hohenenantioselektive katalysierte Reaktion wesentlich sind. Zunächst werden wir das LAC-Phänomen auf einfache Weise beschreiben.

### 2. Allgemeines Konzept

In einer ligandenbeschleunigten Katalyse erhöht die Zugabe eines Liganden die Reaktionsgeschwindigkeit einer bestehenden katalysierten Umsetzung (Schema 1). Der ligandenbeschleunigte und der nichtligandenbeschleunigte Prozeß laufen gleichzeitig und in Konkurrenz zueinander ab.



Schema 1. Ligandenbeschleunigung. \* = optisch aktiv.

Natürlich beeinflussen die an das Metallatom oder den Komplex gebundenen Liganden fast immer die Selektivitäten und Geschwindigkeiten der organischen Reaktion, die von einer solchen Spezies katalysiert wird. Wenn ein Ligand gebunden wird, kann die Geschwindigkeit der Produktbildung verringert werden ( $v_{ML} < v_M$ , wobei  $v_{ML}$  die Gesamtgeschwindigkeit der Produktbildung in Gegenwart des Liganden ist und  $v_M$  die Geschwindigkeit der Referenzreaktion ohne den betreffenden Liganden), unverändert bleiben ( $v_{ML} = v_M$ ) oder vergrößert wer-

[\*] Dr. D. J. Berrisford  
Department of Chemistry, University of Manchester  
Institute of Science and Technology, Manchester (Großbritannien)

Prof. Dr. C. Bolm  
Fachbereich Chemie der Universität Marburg

Prof. Dr. K. B. Sharpless  
The Scripps Research Institute, Department of Chemistry  
10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
Telefax: Int. + 619/554-6406

den ( $v_{ML} > v_M$ ). Im letzten Fall, dem beschleunigten Prozeß, kann die Effizienz einer Reaktion verbessert werden<sup>[6]</sup>.

Die einfachste Definition für Ligandenbeschleunigung ist durch Gleichung (1a) gegeben. Der Geschwindigkeitsvergleich sollte für Reaktionen durchgeführt werden, die in der Referenzreaktion und in der ligandenbeschleunigten Version zum selben Produkt führen. Eine Verlangsamung der Reaktion durch Liganden kann dann eindeutig in Form der Gleichung (1b) definiert werden.

$$v_{ML}/v_M > 1 \quad (1\text{a})$$

$$v_{ML}/v_M < 1 \quad (1\text{b})$$

Bei Prozessen mit schnell austauschenden Liganden sind sowohl die mikroskopischen Geschwindigkeitskonstanten  $k_0$  und  $k_1$  als auch die Größe der Katalysator/Ligand-Komplexbildungskonstante (ausgedrückt in  $K_{eq}$ ) entscheidend für den gesamten Ligandenbeschleunigungseffekt (ligand acceleration effect, LAE). Bezogen auf diese Größen und unter der Annahme, daß keine Änderungen im Geschwindigkeitsgesetz auftreten, kann der LAE nach Gleichung (2) definiert werden. Besonders

$$k_1 K_{eq} [\text{Ligand}] / k_0 > 1 \quad (2)$$

attraktive Möglichkeiten eröffnen sich, wenn der beschleunigende Ligand gleichzeitig den stereochemischen Verlauf der Reaktion beeinflußt<sup>[7]</sup>. Mit chiralen Liganden<sup>[8]</sup> gelangt man so zu asym-

metrischen Katalysatoren<sup>[9]</sup>. Wird die Reaktionsgeschwindigkeit durch Bindung des Liganden erhöht, kann der stereoselektive Reaktionsweg über den nichtselektiven dominieren. Obwohl in Lösung ein Gemisch aus unterschiedlichen reaktiven Spezies – selektiv und nichtselektiv reagierenden – vorliegt, kann eine Enantioselektivität erreicht werden. Sogar bei einer nur mäßigen Beschleunigung können brauchbare Selektivitäten erzielt werden. Im allgemeinen sollte eine ligandenbeschleunigte Reaktion für die asymmetrische Synthese geeignet sein, wenn der Wert des Ausdrucks in Gleichung (2)  $\geq 20$  ist, wenn also die Umsetzung zu  $\geq 95\%$  über den ligandabhängigen Prozeß verläuft. (Wenn der Ligand zu perfekter Enantioselektivität führt, werden dann  $\geq 95\% ee$  erreicht.)

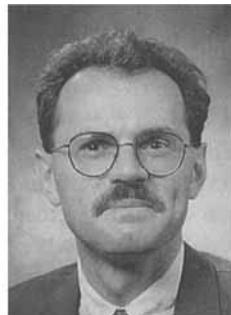
Für die Mehrzahl der asymmetrischen Prozesse wird allerdings mit chiralen Liganden keine signifikante Verbesserung der Reaktivität beobachtet, d. h.  $v_{ML} \leq v_M$ . Eine effiziente chirale Umgebung hat oft eine zusätzliche sterische Enge um das bindende/katalytische Zentrum zur Folge, die zu einer Geschwindigkeitserniedrigung führt. Um eine nutzbare asymmetrische Induktion zu erreichen, werden dann hohe Ligandkonzentrationen benötigt, was für eine effiziente Katalyse keinesfalls förderlich ist.

Eine signifikante Selektivität in organischen Transformationen kann nur in Reaktionen erreicht werden, die über hochgeordnete Übergangszustände verlaufen. Im Prinzip ist die Bildung nur einer reaktiven Spezies (Reaktant oder Katalysator) wünschenswert, um die Beteiligung von Intermediaten mit anderer Selektivität zu vermeiden<sup>[10]</sup>. In vielen metallorganischen

*David J. Berrisford studierte Chemie an der University of Sheffield, Großbritannien, und promovierte dort 1990 bei Prof. J. F. Stoddart über chirale Lithiumamide. Anschließend war er Postdoktorand bei Prof. K. B. Sharpless am Massachusetts Institute of Technology, Boston, USA. 1992 bis 1993 arbeitete er in der Arbeitsgruppe von Dr. I. Paterson in Cambridge, Großbritannien. 1994 wurde er Lecturer in Chemistry am Institute of Science and Technology der University of Manchester, Großbritannien. Seine Forschungsinteressen bestehen in der asymmetrischen Katalyse mit Metallen (konjugierte Additionen, chirale Lewis-Säuren) und difunktionellen organischen Verbindungen.*



D. J. Berrisford



C. Bolm



K. B. Sharpless

*Carsten Bolm, geboren 1960, studierte Chemie in Braunschweig und an der University of Wisconsin, Madison, USA. Er promovierte 1987 bei Prof. M. T. Reetz in Marburg über chirale Katalysatoren zur enantioselektiven C-C-Verknüpfung. Nach einem Postdoktorandenaufenthalt bei Prof. K. B. Sharpless am Massachusetts Institute of Technology, Boston, USA, ging er 1988 zu Prof. B. Giese, Basel, Schweiz, wo er sich 1993 über die enantioselektive Katalyse mit chiralen Ligand/Metall-Komplexen habilitierte. Er ist seit 1993 Professor für Organische Chemie an der Universität Marburg. Er erhielt den Heinz-Maier-Leibnitz-Preis, den ADUC-Jahrespreis für Habilitanden und den Jahrespreis für Chemie der Akademie der Wissenschaften zu Göttingen.*

*K. Barry Sharpless, geboren 1941, promovierte bei Prof. E. E. Tamelen. Nach Postdoktorandenaufenthalten bei Prof. J. P. Collman an der Stanford University und Prof. K. Bloch an der Harvard University ging er ans Massachusetts Institute of Technology, Boston, USA. 1990 wechselte er an das Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA. Zu seinen Forschungsaktivitäten zählt die Suche nach neuen metallkatalysierten Umsetzungen für die organische Synthese.*

Reaktionen wird dies durch feste Metall-Ligand-Bindungen erreicht. In der am eingehendsten studierten asymmetrischen Reaktion, der metallkatalysierten Hydrierung von Olefinen, wird die asymmetrische Präferenz beispielsweise durch zweizähnige Phosphanliganden mit großen Bindungskonstanten für die Bindung an Übergangsmetallkomplexe erreicht<sup>[8–11]</sup>. Diese Liganden werden unter den Reaktionsbedingungen nicht abgespalten, wodurch die Struktur der asymmetrischen Umgebung während der Katalyse unverändert bleibt.

Bei Reaktionen mit frühen Übergangsmetallen liegen oft viele unterschiedliche Metallkomplexe in Lösung vor<sup>[12]</sup>. Diese molekularen Assoziate bilden sich spontan, und die Zusammensetzung der Gemische hängt nur von thermodynamischen Faktoren ab. Dynamische Ligandenaustauschprozesse haben komplexe Lösungsgleichgewichte zur Folge. Die Aufklärung des Mechanismus der AE ergab, daß durch geeignete Kombination von Metall und Ligand sowie durch korrekte Stöchiometrie sogar in solch komplexen Systemen neue Katalysatoren für effiziente asymmetrische Reaktionen entdeckt werden können, obwohl die Koordinationschemie der frühen Übergangsmetalle sehr kompliziert ist<sup>[13]</sup>. Das Ziel, die Katalyse über einen bestimmten Komplex zu führen, wird in der Regel dadurch erreicht, daß sich unter den vielen durch Selbstorganisation<sup>[14]</sup> in Lösung gebildeten Komplexen einer durch eine augeprägte *kinetische Aktivität* auszeichnet. Für ligandenbeschleunigte Prozesse mit frühen Übergangsmetallen ist diese „In-situ-Selbstselektion“ eines hochreaktiven (und selektiven) Metallkomplexes aus vielen thermodynamisch gebildeten Assoziaten eine entscheidende Bedingung.

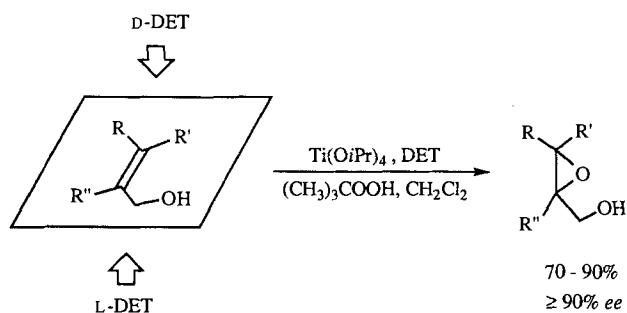
Für unser Verständnis von LAC-Phänomenen waren detailliertere mechanistische Studien notwendig. In den folgenden Abschnitten werden bedeutende Ergebnisse vorgestellt, wobei der Schwerpunkt besonders auf LAEs bei katalysierten asymmetrischen Reaktionen mit frühen und späten Übergangsmetallen gelegt wird.

### 3. Ligandenbeschleunigung bei der Katalyse mit frühen Übergangsmetallen

#### 3.1. Asymmetrische Oxidationen

Die Entdeckung der titankatalysierten asymmetrischen Epoxidierung war, im Nachhinein betrachtet, abhängig vom Vorhandensein der Ligandenbeschleunigung. Eine beachtenswerte Folge der Koordinationschemie<sup>[12, 15]</sup> von frühen Übergangsmetallen ist die extreme Empfindlichkeit von Epoxidierungskatalysatoren gegenüber Veränderungen der Kombinationen von Ligand und Metall. Die erfolglosen Experimente im Vorfeld der Entdeckung der Titan-Tartrat-AE<sup>[3, 16]</sup> (Schema 2) ließen weder die Komplexität bezüglich der Koordinationschemie der frühen Übergangsmetalle, noch das Phänomen der LAC erahnen.

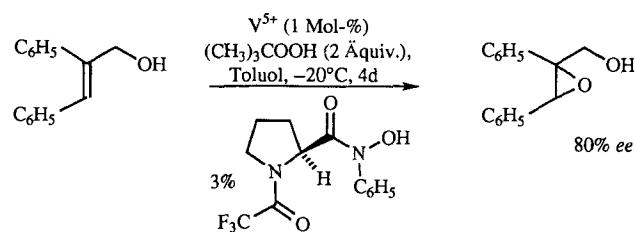
Unter den 25 Metallen, für die schließlich gefunden wurde, daß sie die Epoxidierung von allylischen Alkoholen mit *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) katalysieren, ist nur eines, bei dem die Katalyse nicht durch die Zugabe von Tartrat gestoppt oder stark inhibiert wird<sup>[17]</sup>. Mit Weinsäureestern als Liganden sind Vanadium- und Molybdänalkoxide<sup>[1d, 18, 19]</sup> nur Katalysatoren zweiter Wahl, sie fallen sowohl bezüglich der Umsatzgeschwin-



Schema 2. Katalytische asymmetrische Epoxidierung (AE) von Allyalkoholen mit D- und L-(-)-Diethyltartrat (D- bzw. L-DET).

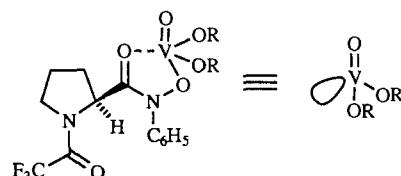
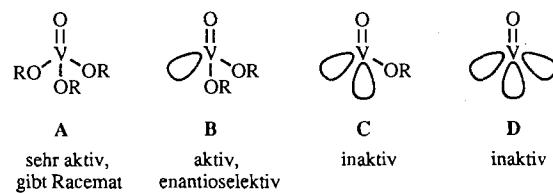
digkeit als auch der Enantioselektivität weit hinter den Titanalkoxiden zurück.

Für die Diskussion von LAC-Reaktionen ist es aufschlußreich, mit den durch chirale Hydroxamatovanadiumkomplexe katalysierten asymmetrischen Epoxidierungen zu beginnen, über die 1977 berichtet wurde<sup>[1d, 18, 19]</sup> (Schema 3). Die signifikante Des-



Schema 3. Asymmetrische Epoxidierung mit einem chiralen Hydroxamatovanadiumkomplex.

aktivierung des Katalysators durch Bindung des chiralen Liganden an das Metallatom (d. h. Verlangsamung durch den Liganden), zusammen mit dem Auftreten von dynamischen Ligandenaustauschprozessen machte es unmöglich, nützliche Katalysatoren für dieses System zu entwickeln. Während die vanadiumkatalysierte Reaktion ohne den Hydroxamsäureliganden in weniger als einem Tag vollständig ist, benötigt die enantioselektive Reaktion unter optimierten Bedingungen dafür vier Tage. Durch den sukzessiven Austausch der drei Alkoxidgruppen (OR in A, Schema 4) gegen die zweizähnigen, chiralen Liganden werden weniger aktive und schließlich inaktive Komplexe gebil-



Schema 4. Aktivität von Vanadium-Alkoxid-Komplexen in Epoxidierungen.

det. Der Austausch von mehr als einer Alkoxidgruppe führt zu inaktiven Komplexen, da für die metallkatalysierte Epoxidierung von Allylalkoholen zumindest zwei solcher Gruppen in benachbarten Positionen vorhanden sein müssen<sup>[2]</sup>.

Der Ligandenaustausch ist bei Vanadium(v)-alkoxiden schnell<sup>[12]</sup>. Selbst wenn der Komplex **B** (Schema 4) die in Lösung vorherrschende Spezies ist, liegt er im Gleichgewicht mit dem Komplex **A**, der aktiver als **B** ist und zu Racematen führt, sowie dem inaktiven Komplex **C** vor. Um den Reaktionsweg über **A** (Bildung von Racematen) zu unterdrücken, muß man die gesamte Menge des Vanadiums in den inaktiven Formen **C** und **D** halten und sich auf die Disproportionierung von **C** in **B** und **D** verlassen, durch die der gewünschte enantioselektive Katalysator **B** in Spuren entsteht. Dies gelingt mit einem Überschuß an Hydroxamsäure. Der Preis für die vollständige Unterdrückung des Vorhandenseins von **A** ist, daß nahezu das gesamte Vanadium in inaktiven Komplexen gebunden vorliegt. Folglich steigt zwar der Enantiomerenüberschuß mit zunehmender Ligandenkonzentration bis auf einen Grenzwert an, die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt dagegen stetig ab (Abb. 1).

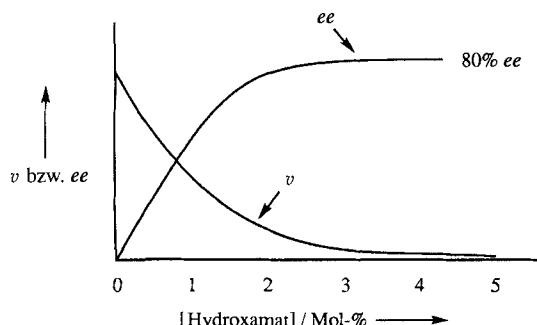


Abb. 1. Asymmetrische Epoxidierung mit chiralem Hydroxamatovanadium-Katalysatoren: Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit  $v$  und der Enantioselektivität  $ee\%$  von der Menge an chiralem Hydroxamatligand[Mol-%]. Da 1 Mol-% Vanadiumkatalysator verwendet wurde, entspricht der Zahlenwert der Ligandenmenge in Mol-% dem der Äquivalente an Ligand.

Beim Vanadium führt der dynamische Ligandenaustausch zu einem Gemisch aus Metall-Ligand-Komplexen, in dem nur zwei dieser Spezies signifikant aktiv sind. Im allgemeinen müssen allerdings alle in Lösung gebildeten Komplexe als potentielle Katalysatoren betrachtet werden und zwar auch dann, wenn sie nur in geringen Mengen vorliegen. Somit wird klar, daß die LAC eine ansprechende, vielleicht sogar einzigartige Möglichkeit bietet, gleichzeitig hohe Umsatzgeschwindigkeiten und hohe Enantioselektivitäten zu erzielen.

In der titankatalysierten asymmetrischen Epoxidierung ist es wegen des schnellen Ligandenaustausches bei Titan(iv)-alkoxiden schwierig, das Reaktionsgemisch zu charakterisieren. Der Austausch von gebundenen Monoalkoxidliganden (einschließlich des allylischen Alkoxids sowie unbeteiligter „Zuschauer“-Alkoxide wie Isopropoxid, Epoxyalkoxid und Alkylhydroperoxid) von Metallatom zu Metallatom über oligomere Intermediate sowie der Austausch gegen freie Alkohole in Lösung ist in den meisten Fällen schnell. Deshalb kann davon ausgegangen werden, daß ein Gemisch aus Komplexen mit unterschiedlichen Alkoxiden vorliegt, dessen Zusammensetzung nur von thermodynamischen Faktoren abhängig ist. In äquimolaren Gemischen von

Titan-tetraalkoxiden und Dialkyltartraten kann mehr als ein Komplex vorliegen, und individuelle oligomere Komplexe können nichtäquivalente Mengen an Metallatomen und Tartratliganden aufweisen (Tabelle 1). Viele dieser Komplexe sind potentielle Epoxidierungskatalysatoren, und von jedem kann man erwarten, daß er ein anderes Profil bezüglich der Umsatzgeschwindigkeit, der Enantioselektivität und der facialem Selektivität aufweist.

Tabelle 1. In Lösung vorliegende Titan-Tartrat-Spezies. Ti = Titan, L = Tartrat. Durch Fettdruck hervorgehoben sind die Spezies, die NMR-spektroskopisch, massenspektrometrisch oder röntgenographisch nachgewiesen wurden.

	$L_0$	$L_1$	$L_2$	$L_3$	$L_4$	$L_5 \rightarrow L_n$
$T_1$	$Ti_1L_0$	$Ti_1L_1$	$Ti_1L_2$	$Ti_1L_3$	$Ti_1L_4$	$Ti_1L_5$
$T_2$	$Ti_2L_0$	$Ti_2L_1$	<b><math>Ti_2L_2</math></b>	<b><math>Ti_2L_3</math></b>	$Ti_2L_4$	$Ti_2L_5$
$T_3$	$Ti_3L_0$	$Ti_3L_1$	$Ti_3L_2$	$Ti_3L_3$	$Ti_3L_4$	$Ti_3L_5$
$T_4$	$Ti_4L_0$	$Ti_4L_1$	$Ti_4L_2$	$Ti_4L_3$	<b><math>Ti_4L_4</math></b>	$Ti_4L_5$
$T_5$	$Ti_5L_0$	$Ti_5L_1$	$Ti_5L_2$	$Ti_5L_3$	$Ti_5L_4$	$Ti_5L_5$
	↓					
						$T_m$

Aus Studien über Titan-Tartrat-Komplexe in Lösung folgt, daß hauptsächlich eine Spezies mit 1:1-Stöchiometrie und mindestens zwei Nebenkomponenten im Reaktionsgemisch vorliegen<sup>[2]</sup>. Kinetische Experimente mit unterschiedlichen Verhältnissen von  $[Ti(OiPr)_4]$  zu (+)-Diisopropyltartrat [(+)-DIPT] ergaben, daß es sich bei der Hauptspezies (einem dimeren Komplex) um den Katalysator handelt, der die Epoxidierungsaktivität bestimmt. Eine Nebenkomponente, identifiziert als 2:1-Titan-Tartrat-Spezies, und weitere oligomere Verbindungen mit mehr Tartratliganden als Titanatomen sind träge Epoxidierungskatalysatoren. So zeigte ein Vergleich der relativen Epoxidierungs geschwindigkeiten von Titanalkoxiden (Tabelle 2), daß

Tabelle 2. Geschätzte Anteile der drei an der Epoxidierung hauptsächlich beteiligten Katalysatoren, wenn  $[Ti(OiPr)_4]$  und DIPT ( $R = iPr, E = CO_2iPr$ ) im Verhältnis 1:1 eingesetzt werden, sowie die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten und die Enantioselektivität der Epoxidierung von (*E*)-2-Hexen-1-ol in  $CH_2Cl_2$ .

	$Ti_1L_0$	$Ti_2L_1$	$Ti_2L_2$
Anteil in Lösung[%]	ca. 10	ca. 10	ca. 80
relative Epoxidierungs geschwindigkeit	1.4	1.0	3.6
Enantioselektivität	keine	niedrig	hoch

mit einem Gemisch aus  $[Ti(OiPr)_4]$  und 50 Mol-% Tartrat, in dem  $[Ti_2(DIPT)(OiPr)_6]$  als Hauptspezies vorliegt, eine erheblich niedrigere Reaktionsgeschwindigkeit erreicht wird als mit freiem  $[Ti(OiPr)_4]$  – ein Beispiel für eine Reaktionsverlangsamung durch Liganden. Hingegen wurde eine erhebliche Geschwindigkeitserhöhung mit dem 1:1-[ $Ti(OiPr)_4$ ]-Tartrat-Gemisch festgestellt, von dem bekannt ist, daß es hauptsächlich aus dem aktivsten dimeren Komplex [ $Ti(DIPT)(OiPr)_2$ ]<sub>2</sub>] besteht.

Die kinetischen Daten, die in Tabelle 2 aufgeführt sind, repräsentieren nur die unteren Grenzen der Geschwindigkeitsverhältnisse der Epoxidierung mit den konkurrierenden Spezies unterschieden. Berücksichtigt man die Zahl der Bindungsstellen für austauschbare Liganden pro Metallzentrum, so ist der  $[Ti_2L_2]$ -Komplex ungefähr zehnmal aktiver als  $[Ti(OiPr)_4]$ <sup>[23]</sup>. Zusätzlich ist nach der Standardvorschrift für die AE ein 20prozentiger Überschuß an Tartrat ( $Ti:L = 1:1.2$ ) zu verwenden, wodurch alle Gleichgewichte, an denen die Komplexe  $[Ti_mL_n]$  (Tabelle 1) beteiligt sind, verschoben werden, so daß die unerwünschten Epoxidierungskatalysatoren  $[TiL_0]$  und  $[Ti_2L_1]$  nicht vorliegen.

Die Verwendung von  $[Ti(OR)_4]$  und Tartrat im Verhältnis 2:1 führt unter stöchiometrischen Standardbedingungen zur Epoxidierung der „normalen“ Olefinseite mit niedrigerem Enantiomerenüberschluß. Mit  $[Ti(OiPr)_4]$  und  $(R,R)$ -Diethyltartrat im Verhältnis 2:1 wird z. B. aus  $(E)$ - $\alpha$ -Phenylzimtalkohol der entsprechende  $(2S)$ -Epoxyalkohol mit 80 % ee erhalten; werden die Reagentien im Verhältnis 1.0:1.2 eingesetzt, entsteht das Epoxid mit >98 % ee<sup>[24]</sup>. Wir haben weiterhin festgestellt, daß der Zusatz von elektronenziehenden einzähnigen Additiven, wie *p*-Nitrophenol und Hexafluoroisopropanol, zu diesem 2:1-Titan-Tartrat-Gemisch zu einer Umkehrung der Enantioselektivität in der Epoxidierung von Allylalkoholen führt; beispielsweise erhält man aus  $(E)$ - $\alpha$ -Phenylzimtalkohol mit *p*-Nitrophenol den  $(2R)$ -konfigurierten Epoxyalkohol mit 80–85 % ee. Die Reaktivität des Titan-Tartrat-Systems kann also sehr vielseitig sein.

Wir haben seitdem etwa 50 Tartrat-Analoga in Kombination mit Alkoxid-Epoxidierungskatalysatoren des Titans sowie im Periodensystem benachbarter Übergangsmetalle untersucht<sup>[17]</sup> und dabei festgestellt, daß Tartrat und Titan perfekt zueinander passen. Geringe Abweichungen in der Ligandenstruktur und/oder eine Änderung des Metallkatalysators erniedrigen die Geschwindigkeit und/oder die Enantioselektivität sehr stark<sup>[3]</sup>. Eine Verlangsamung der Katalyse durch Liganden scheint das dominierende Phänomen zu sein. Glücklicherweise ist in der Titan/Tartrat-katalysierten Epoxidierung von Allylalkoholen die in Lösung hauptsächlich vorliegende Spezies nicht nur die reaktivste, sondern auch die enantioselektivste.

Titan-Tartrat-Gemische, die von der 1:1-Stöchiometrie abweichen, beeinflussen auch andere Oxidationsreaktionen. Beispielsweise wurden Katalysatoren für die Chlorhydroxylierung von Allylalkoholen<sup>[20]</sup> und für die kinetische Racematspaltung von  $\beta$ -Aminoalkoholen<sup>[21]</sup> entwickelt, die Titan und Tartrat im Verhältnis 2:1 enthalten. Die erste dieser beiden Reaktionen liefert über die Öffnung der intermediären Epoxide Chlorhydrine, wobei die enantiofaciale Selektivität gegenüber der der üblichen AE umgekehrt ist.

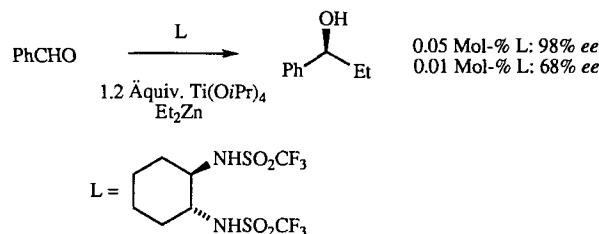
Die In-situ-Selbstselektion eines hochreaktiven und enantioselektiven Katalysators aus einer Vielzahl von titanhaltigen Spezies ist auch bei der Oxidation von Sulfiden wichtig. Kagan et al. entdeckten ein durch Wasser modifiziertes Titanreagens, das aus  $[Ti(OiPr)_4]$ , Diethyltartrat (DET) und Wasser im Verhältnis 1:2:1 besteht<sup>[22]</sup>. Mit TBHP als Oxidationsmittel konnten aus Sulfiden durch asymmetrische Oxidation optisch aktive Sulfoxide mit hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten werden. Es wurde abgeschätzt, daß der titanvermittelte Reaktionsweg fast 200mal schneller ist als die unkatalysierte Oxidation mit TBHP. Mit dem Oxidationsmittel Cumolhydroperoxid konnte ein ka-

talytischer Prozeß entwickelt werden<sup>[23]</sup>. Die Katalysatormenge kann hier bei gleichbleibend hohen Enantioselektivitäten auf 20 Mol-% verringert werden. Ohne Wasser wirkt sich ein größerer Überschuß an DET bezogen auf  $[Ti(OiPr)_4]$  günstig auf die Enantioselektivität aus<sup>[24]</sup>. Uemura et al. untersuchten ein ähnliches Sulfid-Oxidationssystem, das aus  $[Ti(OiPr)_4]$  und Binaphthol (binol) erhalten wird<sup>[25]</sup>. Wiederum ist zugegebenes Wasser für eine hohe Enantioselektivität essentiell. Mit 2.5 Mol-% Titankomplex, wäßrigem TBHP als Oxidationsmittel und einem Überschuß an Wasser entstehen bei der asymmetrischen Oxidation von Arylmethylsulfiden die entsprechenden Sulfoxide mit ca. 50 % ee. Durch eine anschließende titankatalysierte kinetische Racematspaltung werden die chiralen Sulfoxide mit Enantiomerenüberschüssen von mehr als 90% erhalten.

### 3.2. Asymmetrische nucleophile Additionen

Die wesentlichen Anstrengungen, die über die Jahre unternommen wurden, um asymmetrische nucleophile Additionen an Carbonyle zu erreichen, haben zu einigen spektakulären Erfolgen geführt<sup>[26]</sup>. Die Ligandenbeschleunigung spielt auch in diesen Reaktionen eine wichtige Rolle. Wieder liefert die Titanchemie exzellente Beispiele<sup>[27–29]</sup>.

Yoshioka, Ohno et al. haben die Nützlichkeit von titanvermittelten Organozink-Additionen an Aldehyde gezeigt (Schema 5)<sup>[28]</sup>. Hier kann man den außergewöhnlichen Einfluß eines chelatisierenden, im Vergleich zu den anderen in der Lösung

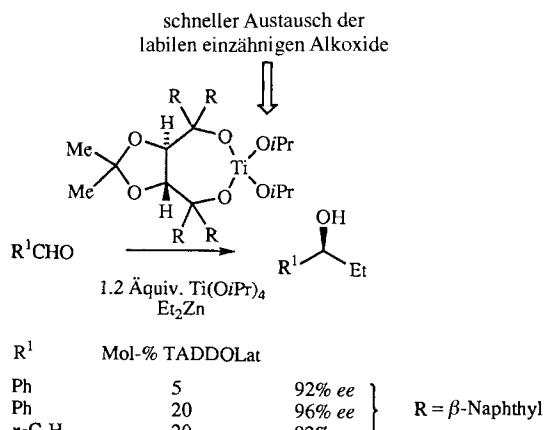


Schema 5. Titankatalysierte asymmetrische Addition von Dialkylzinkverbindungen an Aldehyde.

vorhandenen Liganden stark elektronenziehenden und das Titanatom koordinierenden Liganden erkennen. In günstigen Fällen führen selbst sehr kleine Mengen an chiralem Ligand noch zu hohen ee-Werten (Schema 5). Beispielsweise entsteht bei der Alkylübertragung von Diethylzink auf Benzaldehyd bereits mit 1.2 Äquivalenten  $[Ti(OiPr)_4]$  und 0.05 Mol-% des chiralen Liganden ( $Ti:L = 2400:1$ ) das Additionsprodukt mit 98 % ee. Durch die weitere Verringerung der Ligandenmenge (0.01 Mol-%;  $Ti:L = 12000:1$ ) wird der Enantiomerenüberschluß signifikant beeinflußt: Mit Benzaldehyd sinkt er auf 68 %<sup>[28]</sup>. Allerdings ist bemerkenswert, daß selbst in diesem Fall, bei einem Vorgleichgewichtsverhältnis  $Ti:L$  von 12000:1, noch immer zwei von drei Produktmolekülen über den asymmetrischen Reaktionsweg gebildet werden! Diese Reaktion verdeutlicht die Vorzüge der ligandenbeschleunigten Katalyse sehr anschaulich: Mit nur einer Spur an chiralem Ligand erhält man einen sehr nützlichen Prozeß.

Eine bedeutende neuere Erweiterung dieser Chemie ist die Tatsache, daß viele funktionalisierte metallorganische Reagenzien<sup>[30]</sup> dazu genutzt werden können, um ein breites Spektrum an chiralen Synthesebausteinen zu erhalten<sup>[31]</sup>.

Die Ligandenbeschleunigung ist bei titankatalysierten Prozessen nicht auf die unmittelbaren (aber wertvollen!) Effekte der Lewis-Acidität beschränkt. Die von Seebach<sup>[29]</sup> eingeführten  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol(TADDOL)-Liganden<sup>[26, 32]</sup> bilden Titankomplexe (Ti-TADDOLate), die die asymmetrische Addition von Organozinkreagentien an Aldehyde katalysieren (Schema 6). Umfassende Studien ergaben,



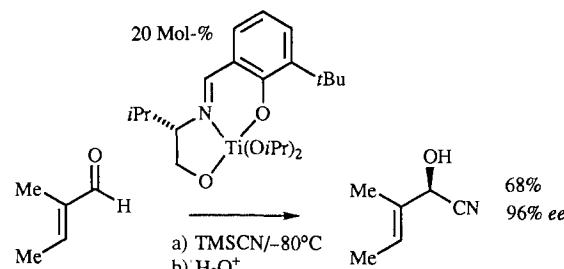
Schema 6. Ti-TADDOLat-katalysierte Addition<sup>[29]</sup> von Dialkylzinkverbindungen an Aldehyde.

dass die sterisch stark gehinderten TADDOLat-Komplexe reaktiver sind als  $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4]$ . Diese Aktivität ist notwendig, da  $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4]$  im Überschuss vorhanden ist ( $> 1$  Äquiv.). Wegen der sterischen Hinderung der chiralen Komplexe ist gewährleistet, dass die Oligomerisierung des Katalysators auf ein Minimum beschränkt ist<sup>[33]</sup>. Darüber hinaus können deshalb auch die einzähnigen Liganden am aktiven monomeren Komplex schnell austauschen<sup>[29d]</sup>. Die Reaktivität des Komplexes erhöht sich dabei mit wachsendem sterischen Anspruch des unmittelbar in der Umgebung des Metallatoms befindlichen Teils des TADDOL-Liganden (R = Me < R = Ph < R =  $\beta$ -Naphthyl; Schema 6)<sup>[33]</sup>. Durch die Oligomerisierung von  $[\text{Ti}(\text{OR})_4]$  wird die Katalyseeffizienz bei dem Reaktionsweg, der zu Racematen führt, erheblich verringert<sup>[34]</sup>. Diese große Aktivitätsdifferenz zwischen den chiralen und achiralen Komplexen ermöglicht eine effiziente asymmetrische Induktion schon mit kleinen Katalysatormengen. So ist der ee-Wert des Reaktionsproduktes der Addition von Diethylzink an Benzaldehyd mit nur 5 Mol-% TADDOLat (R =  $\beta$ -Naphthyl) lediglich 4 % niedriger als der Spitzenwert, der mit 20 Mol-% Ligand erreicht wird (Schema 6). Der ligandenbeschleunigte asymmetrische Reaktionsweg ist etwa 23mal schneller als der racemische, obwohl das Verhältnis von chiralem Titankomplex zu freiem  $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4]$  1:24 ist.

Auch die Allylierung von Aldehyden kann mit Titanaten katalysiert werden<sup>[35–38]</sup>. Von drei unabhängigen Arbeitsgruppen wurde kürzlich mit binol eine enantioselektive Katalyse erzielt. Interessanterweise scheint es dabei sehr spezifische Anforderungen an die Struktur der Liganden zu geben. Costa et al. berichte-

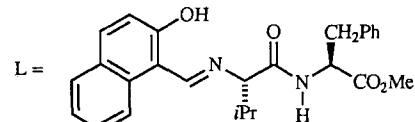
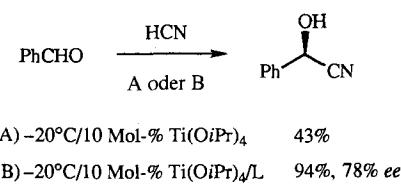
ten<sup>[35]</sup>, daß  $[\text{TiCl}_2(\text{O}i\text{Pr})_2]$  weniger aktiv als  $[\text{TiCl}_2(\text{binol})]$  ist, ein Ergebnis, daß mit den relativen Aciditäten<sup>[32, 39]</sup> der Liganden erklärt werden kann. Ein Überschuss an  $[\text{TiCl}_2(\text{O}i\text{Pr})_2]$  relativ zu binol führt zu einer niedrigeren Enantioselektivität<sup>[35, 36c]</sup>. Noch eindrucksvoller ist die LAC beim inaktiven  $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4]$ , das durch Liganden wie binol aktiviert werden kann. Andere Liganden mit ähnlicher Acidität, z. B. Weinsäureester, oder mit im Vergleich zu binol erhöhter Acidität, z. B. die Bistrifluormethansulfonsäureamide von trans-1,2-Diaminocyclohexan, sind ineffektiv<sup>[40, 41]</sup>. Mikami et al. haben  $[\text{TiCl}_2(\text{binol})]$  als Katalysator in asymmetrischen En-Reaktionen<sup>[39, 42]</sup>, Aldolreaktionen<sup>[43]</sup> und Cycloadditionen<sup>[44]</sup> verwendet. Wie in den durch diese Lewis-Säure katalysierten Allylierungen, scheint durch die Koordination des binol-Liganden die Reaktivität des Katalysators im Vergleich zu der von  $[\text{TiCl}_2(\text{O}i\text{Pr})_2]$  erhöht zu werden<sup>[39e, 41]</sup>.

Der dynamische Ligandaustausch führt auch bei anderen Umsetzungen unter Beteiligung von Titanalkoxiden zu tiefgreifenden Effekten. Die Trimethylsilylcyanierung und die Hydrocyanierung von Aldehyden können durch einige chirale, auf Titan basierende Lewis-Säuren katalysiert werden<sup>[45]</sup>. Bei dem von Oguni et al. entdeckten, sehr selektiven Prozeß (Schema 7) wer-



Schema 7. Titankatalysierte Trimethylsilylcyanierung von Aldehyden.

den  $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4]$  und als Ligand eine von einem Aminoalkohol abgeleitete Schiff-Base eingesetzt<sup>[46]</sup>. Der Katalysator wird dabei in Titan/Ligand-Gemischen in situ gebildet, und die Cyanierung wird durch den chiralen Liganden im Vergleich zu der  $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4]$ -katalysierten Referenzreaktion beschleunigt. Diese Beschleunigung machte die asymmetrische Reaktion mit geringen Katalysatormengen möglich. Ähnliche Ligandenbeschleunigungseffekte wurden bei der asymmetrischen Addition von TMSCN an Epoxide festgestellt<sup>[47]</sup>. Eine verwandte Serie von Liganden (Schema 8) wurde von Inoue et al. untersucht<sup>[48]</sup>. Sie stellten fest, daß die Geschwindigkeit der mit Ti- oder Zr-Alk-



Schema 8. Titankatalysierte Hydrocyanierung von Aldehyden<sup>[49 b]</sup>.

oxiden katalysierten Hydrocyanierung durch Amidgruppen an den Schiff-Base-Peptidliganzen erhöht wird. Diese Beobachtung führte zur Entwicklung eines asymmetrischen Prozesses<sup>[49]</sup>, bei dem der Ligandenbeschleunigungseffekt genutzt werden konnte, wie die höheren Ausbeuten in Gegenwart des Liganden zeigen (Schema 8).

In diesem Übersichtsartikel über Ligandenbeschleunigungen bei nucleophilen Additionsreaktionen wurden nur einige Beiträge herausgestellt, und unsere Diskussion basiert hauptsächlich auf veröffentlichten Ergebnissen, die sich explizit auf Geschwindigkeitserhöhungen durch chirale Liganden beziehen. Zweifellos werden Ligandenbeschleunigungseffekte in vielen weiteren asymmetrischen Umsetzungen gefunden werden, an denen frühe Übergangsmetalle beteiligt sind. Eine detaillierte Kenntnis über den häufig nicht zu klärenden Mechanismus ist für das Verständnis und das rationale Design von neuen ligandenbeschleunigten Prozessen notwendig.

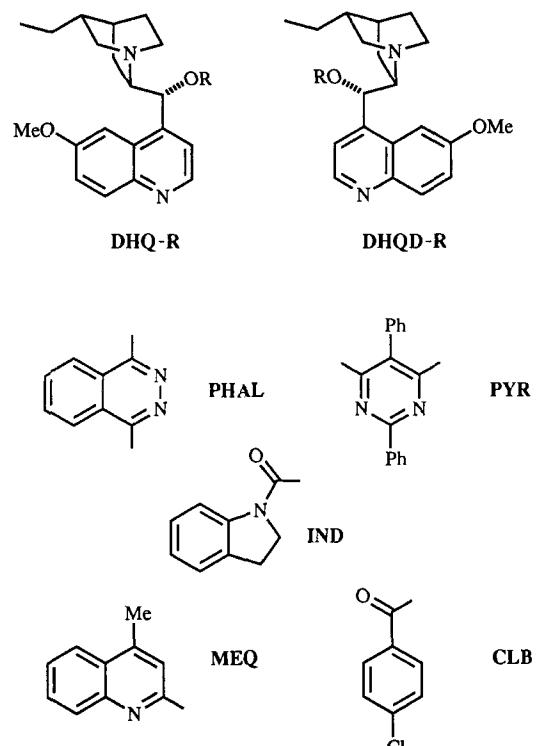
#### 4. Ligandenbeschleunigung bei der Katalyse mit späten Übergangsmetallen

##### 4.1. Asymmetrische Oxidationen

Die Entdeckung<sup>[5]</sup> der katalytischen asymmetrischen Dihydroxylierung (AD) von Olefinen (Schema 9) war in Hinsicht auf Ligandenbeschleunigungseffekte ebenfalls instruktiv. Wiederum ist die Ligandenbeschleunigung grundlegend für die Effizienz und die Selektivität dieses Katalyseprozesses.

Historisch gesehen stammt das erste dokumentierte Beispiel für eine ligandenbeschleunigte Reaktion aus den wegbereitenden Studien von Criegee et al.<sup>[50]</sup>, die zeigten, daß Pyridin zu einer beachtlichen Geschwindigkeitserhöhung bei der Bildung von cyclischen Osmatestern aus Alkenen und OsO<sub>4</sub> führt. Criegees Ligandenbeschleunigungseffekt war die direkte Inspiration für die Entdeckung der stöchiometrischen Version der AD<sup>[4]</sup>. Die AD in ihrer heutigen Form<sup>[51–53]</sup> ist das Resultat vieler schrittweiser Verbesserungen seit der Entdeckung der katalytischen Version dieser Reaktion<sup>[5a]</sup>. Die AD ist in der Synthese heute mindestens ebenso nützlich wie die titankatalysierte asymmetrische Epoxidierung.

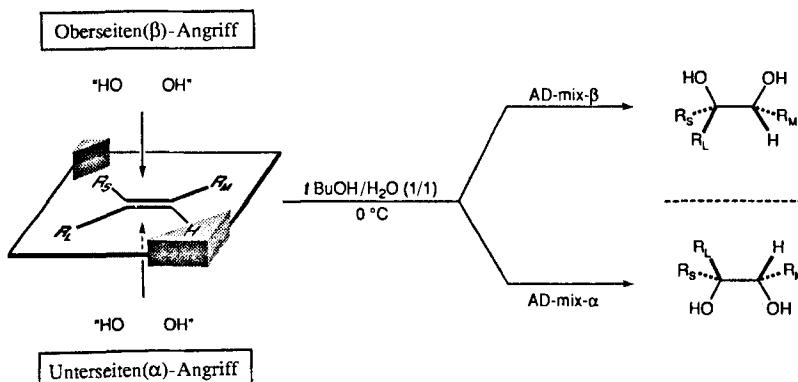
Durch umsichtige Wahl eines Alkaloidliganden (Schema 10) sind Enantioselektivitäten von >95 % für Vertreter aus fünf der



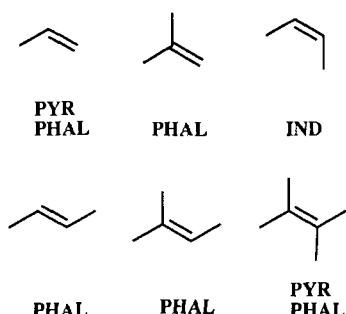
Schema 10. Strukturen der Liganden und ihre Abkürzungen. Die Liganden bestehen aus einem oder zwei Alkaloidbausteinen und einem mono- bzw. divalenten Rest R. DHQ-R = Dihydrochininin (R = H), DHQD-R = Dihydrochinidin (R = H). R: PHAL = 1,3-Phthalazindiyli, PYR = 2,5-Diphenyl-4,6-pyrimidindiyli, IND = 1-Indolinyl, MEQ = 4-Methyl-2-cholinolinyli, CLB = 4-Chlorcarbonyl. Siehe auch Lit. [53].

sechs Olefinklassen erreichbar (Schema 11). Die hohenenantioselektive Dihydroxylierung von *cis*-di- und tetrasubstituierten Olefinen ist jedoch immer noch schwierig. Durch Modifikation der Cinchona-Alkaloidliganden gelangte man zu bemerkenswert hohen Enantioselektivitäten, die zu Zeiten der ursprünglichen Entdeckung unerreichbar schienen<sup>[4, 5]</sup>, und man konnte damit gleichzeitig andere tiefgreifende Einflüsse der Liganden auf die Reaktion aufzeigen.

Eine gemeinsame Eigenschaft sowohl der katalytischen AD als auch des ursprünglichen stöchiometrischen Prozesses ist die Erleichterung des Osmylierungsschrittes durch den Stickstoffdonorliganden – der Criegee-Effekt. Die Geschwindigkeit ist in Gegenwart des Alkaloids immer erhöht<sup>[55]</sup>. Beispielsweise beträgt die Ge-



Schema 9. Darstellung der asymmetrischen katalytischen Dihydroxylierung (AD) von Olefinen. Aufgrund dieser Orientierung des Olefins kann die Seitenselektivität vorhergesagt werden. R<sub>L</sub>, R<sub>M</sub> und R<sub>S</sub> sind der große, der mittlere bzw. der kleine Substituent an der Doppelbindung.



Schema 11. Empfohlene Liganden (angegeben sind nur die Bausteine R, siehe Schema 10) für die sechs Olefinklassen.

schwindigkeitskonstante 2. Ordnung,  $k_0$ , für die Bildung des Osmatesters aus 2-Vinylnaphthalin bei 25 °C in *tert*-Butylalkohol in Abwesenheit des Liganden nur 2.41 L mol<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup><sup>[55a]</sup>. Mit (DHQD)<sub>2</sub>PHAL wird die Reaktion extrem schnell, und für die Dihydroxylierung von 2-Vinylnaphthalin mit OsO<sub>4</sub> wurde eine Sättigungsgeschwindigkeitskonstante  $k_c = 35600$  L mol<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> gemessen<sup>[55a]</sup>. In der katalytischen Version ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt oft die Hydrolyse des intermediären Osmatesters und nicht der ligandbeschleunigte Oxidationsschritt. So wurde für die Umsetzung von 2-Vinylnaphthalin in einem homogenen Aceton/Wasser-Gemisch mit *N*-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) und (DHQD)<sub>2</sub>PHAL eine Turnover-Zahl von 3000 min<sup>-1</sup> pro Os bei 25 °C bestimmt<sup>[55c]</sup>. Diese Turnover-Zahl wäre wesentlich größer, wenn der Hydrolyseschritt nicht geschwindigkeitsbestimmend wäre.

Es ist aufschlußreich, die Geschwindigkeitserhöhungen, die durch den Einfluß des Liganden auf den Osmylierungsschritt hervorgerufen werden, unabhängig vom Umsatz zu untersuchen. Wir haben dazu eine Serie von maximalen Geschwindigkeitskonstanten  $k_c$  für die ligandenbeschleunigte Reaktion von OsO<sub>4</sub> mit einigen Olefinen unter Bedingungen pseudo-erster Ordnung bestimmt<sup>[55a]</sup>. Bei diesen hohen Konzentrationen an Ligand verläuft die Reaktion vollständig über den ligandenvermittelten Reaktionsweg. Das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten  $k_c/k_0$  (wobei  $k_0$  die Geschwindigkeitskonstante für die Reaktion ohne Ligand ist) ist ein Maß für den Ligandenbeschleunigungseffekt im Osmylierungsschritt (Tabelle 3). Die Er-

Tabelle 3. Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten,  $k_c/k_0$ , für die Reaktion von OsO<sub>4</sub> mit Olefinen (*t*BuOH, 25 °C)<sup>[55a]</sup> in Gegenwart von unterschiedlichen Liganden.  $k_c$  = Reaktionsgeschwindigkeit bei  $c(\text{Ligand}) \rightarrow \infty$ ,  $k_0$  = Reaktionsgeschwindigkeit ohne Ligand (siehe Abb. 2).

Ligand				
(DHQD) <sub>2</sub> PHAL	14771	4182	770	341
DHQD-CLB	791	622	238	139
Chinuclidin	61	75	55	—

gebnisse belegen, daß die Dihydroxylierung in Gegenwart des Liganden beachtlich beschleunigt wird (bis zu 10<sup>4</sup>). Sie zeigen außerdem, daß die Geschwindigkeitserhöhungen durch die DHQ- und DHQD-Derivate bedeutend größer sind als die mit Chinuclidin, d. h. die Geschwindigkeitserhöhungen hängen nicht direkt von der Bindungsenergie zwischen dem Ligand und OsO<sub>4</sub> im Grundzustand ab (siehe unten). Weiterhin sind die Geschwindigkeitserhöhungen substratabhängig. So reagiert 2-Vinylnaphthalin unter diesen Bedingungen (PHAL-Ligand, 25 °C, *t*BuOH) 19mal schneller als 1-Decen. Die Geschwindigkeiten der Osmylierung dieser beiden Olefine sind mit Chinuclidin als Ligand allerdings nahezu identisch (Tabelle 3). Im allgemeinen reagieren arylsubstituierte Olefine empfindlicher auf die Struktur des Liganden, aber auch mit 1-Decen wurden – besonders mit dem DHQD-Liganden – erhebliche Geschwindigkeits erhöhungen erhalten. Diese Befunde spiegeln die hohe Effizienz der Alkaloidliganden bei der Beschleunigung des Osmylierungsschrittes in der AD wider.

Offensichtlich hängt die Geschwindigkeitserhöhung [Gl.(2)] von der Ligandenkonzentration und der Osmium-Ligand-Bin-

dungskonstante  $K_{eq}$  ab.  $K_{eq}$  beträgt für Chinuclidin<sup>[55a, 56]</sup> 2630 L mol<sup>-1</sup> (*t*BuOH, 25 °C) und 27.7 L mol<sup>-1</sup> (*t*BuOH, 25 °C) für (DHQD)<sub>2</sub>PHAL. Es besteht jedoch keine Korrelation zwischen der Bindungskonstante eines Liganden und den festgestellten Geschwindigkeiten der Osmylierung: Das Verhältnis der Bindungskonstanten für Chinuclidin und (DHQD)<sub>2</sub>PHAL beträgt 95:1, doch ist die durch (DHQD)<sub>2</sub>PHAL katalysierte Reaktion zwischen 240mal (2-Vinylnaphthalin) und 14mal (1-Decen) schneller als die Reaktion in Gegenwart von Chinuclidin (Tabelle 3). Unter Standard-AD-Katalysebedingungen (mit Kaliumhexacyanoferrat(III)) reagieren alle Olefine mit Reaktionsgeschwindigkeiten, die größer als oder gleich groß wie die ohne den Liganden sind, da der Ligand den Additionsschritt beschleunigt und den Hydrolyseschritt nicht verlangsamt<sup>[57]</sup>. Für die Olefine, die schnell hydrolysierbare Osmatester bilden (z. B. terminale Olefine), ergibt sich aus der Geschwindigkeitssteigerung des Additionsschritts eine erhöhte Katalysegeschwindigkeit. Für höher substituierte Olefine ist die Osmatesterhydrolyse allerdings oft so langsam, daß die Geschwindigkeitssteigerung, die durch den Liganden im Additionsschritt erreicht wird, teilweise oder ganz kompensiert wird. Wie für 2-Vinylnaphthalin bereits erwähnt, kann sogar bei einem terminalen Olefin der Hydrolyseschritt umsatzbegrenzend sein und zwar dann, wenn die Ligandenkonzentration größer ist als die des AD-Standardverfahrens. Mit steigenden Ligandenkonzentrationen erreicht man einen Grenzwert für die Reaktionsgeschwindigkeit, und für „gute“ Substrate wie 2-Vinylnaphthalin wird der ligandenbeschleunigte Additionsschritt bald schneller als selbst ein recht rascher Hydrolyseschritt, da dessen Geschwindigkeit kaum von der Ligandenkonzentration abhängt. Diese Deutung bietet ein klares Ziel für die Verbesserung des AD-Prozesses: Für viele Substrate wird die katalytische Effizienz erhöht, wenn noch bessere Möglichkeiten zur Erhöhung der Geschwindigkeit der Osmatesterhydrolyse gefunden werden können. Eine entscheidende Entdeckung ist in diesem Zusammenhang bereits gemacht worden<sup>[51a]</sup>: Die Hydrolyse des Os<sup>VI</sup>-Glycolatproduktes kann mit MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> erheblich beschleunigt werden. So ist die Reaktionszeit bei Zusatz dieses Additivs für einige Olefine bis zu 50mal kürzer.

Für den Synthesechemiker sind bei einem katalytischen asymmetrischen Prozeß die Reaktionsgeschwindigkeit und die Enantioselektivität wichtige Kriterien. Bei der AD nähert sich der Enantiomerenüberschuß seinem Maximalwert<sup>[5b]</sup> bei viel niedrigeren Alkaloid-Konzentrationen als für das Erreichen des Grenzwertes  $k_c$  für die Reaktionsgeschwindigkeit notwendig wäre: In Abbildung 2 ist dies für die asymmetrische Dihydroxylierung von (*E*)-Stilben unter den Originalbedingungen (DHQD-CLB, *N*-Methylmorpholin-N-oxid) gezeigt. Ähnliche Ergebnisse wurden mit (DHQD)<sub>2</sub>PHAL erzielt, durch das das entsprechende Diol mit viel höherem Enantiomerenüberschuß erhalten wird.

Eine Konsequenz aus dieser besonderen Beziehung zwischen *ee*, Reaktionsgeschwindigkeit und Ligandenkonzentration ist, daß die optimale Enantioselektivität erhalten bleibt, auch wenn der Ligand in extrem geringen Konzentrationen verwendet wird. Für terminale sowie di- und trisubstituierte Olefine werden in einer Standardvorschrift<sup>[58]</sup> für die AD Mengen von 0.2–0.4 Mol-% OsO<sub>4</sub> und 1 Mol-% PHAL- oder PYR-Ligand angegeben. In der AD von Stilben<sup>[51a]</sup> [(DHQD)<sub>2</sub>PHAL, 0 °C]

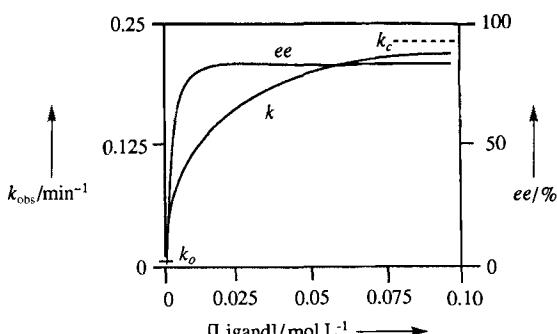


Abb. 2. Auftragung der beobachteten Geschwindigkeitskonstante  $k_{\text{obs}}$  [ $\text{min}^{-1}$ ] und von  $\text{ee}$  [%] gegen die DHQD-CLB-Ligand-Konzentration [Ligand] für die AD von (*E*)-Stilben unter Standardbedingungen (mit NMO) [5b].

kann die Menge an Ligand sogar auf 0.01 Mol-% verringert werden, wenn 0.2 Mol-%  $\text{OsO}_4$  eingesetzt werden. Unter diesen Bedingungen wird die Enantioselektivität nur leicht von >99 % (1 Mol-% Ligand) auf 96 % (0.01 Mol-% Ligand) verringert. Dieses Resultat entspricht einem Verhältnis für die Reaktionsgeschwindigkeiten der enantioselektiven und der racemischen Reaktion ( $v_{\text{Os,L}}:v_{\text{Os}}$ ) von 24:1 [Gl. (1)]. Mit dem Osmium-Ligand-Verhältnis von 20:1 im Experiment mit 0.01 Mol-% Ligand muß das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten,  $k_1:k_0$ , dann etwa 480:1 sein. Anders ausgedrückt: In einem Gemisch aus 10 000 Molekülen Stilben, 20 Molekülen  $\text{OsO}_4$  und 1 Molekül (!) des chiralen Liganden werden nur 400 Stilbenmoleküle durch ungebundenes Osmiumtetraoxid dihydroxyliert. Die übrigen 9600 Stilbenmoleküle werden enantioselektiv unter Beteiligung des  $\text{OsO}_4/\text{Ligand}$ -Komplexes oxidiert.

Die gegenwärtig zu empfehlenden Liganden<sup>[51, 53]</sup> wurden durch einen umfangreichen Screeningprozeß erhalten. Das Sauerstoffatom an C-9 des Alkaloids und der Substituent an diesem Sauerstoffatom sind von größter Bedeutung für die Enantioselektivität und die Reaktionsgeschwindigkeit. Ein großer aromatischer Substituent an C-9-O der Alkaloide in den Liganden mit PHAL und PYR als Spacer ist ein entscheidendes Strukturmerkmal. Andere Struktur-Aktivitäts-Beziehungen sind subtiler<sup>[59]</sup> und weitere bestehen in der Bindung des Liganden an das Osmiumatom<sup>[55a]</sup>. Unsere neueren kinetischen Studien<sup>[55a]</sup> ergeben, daß die Stabilisierung des Übergangszustands die Reaktionsgeschwindigkeit und die Enantioselektivität der AD wesentlich beeinflußt. Angesichts der unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten für die in Tabelle 3 aufgeführten Substrate, besonders der Schnelligkeit der Reaktion mit arylsubstituierten Olefinen, glauben wir, daß der Beitrag<sup>[60]</sup> von stabilisierenden, anziehenden<sup>[61–63]</sup> Stapelungs-Wechselwirkungen im Übergangszustand und solvophobe Effekte<sup>[64]</sup> entscheidend sind. Die bei alkylsubstituierten Olefinen festgestellten, wenn auch geringeren Geschwindigkeitssteigerungen lassen erkennen, daß ähnliche Effekte<sup>[64, 65]</sup> auch hier auftreten. Die DHQD-Liganden übertreffen Chinuclidin in jedem Fall (Tabelle 3), vermutlich wegen der für die Chinidine spezifischen großen aromatischen Reste. Besonders  $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$  weist einige einzigartige Effekte auf, die wir mit einer aus dem Phthalazin-Spacer und der Methoxychinolingeruppe des Alkaloidrestes gebildeten „Bindungstasche“ erklären<sup>[55]</sup>. Einhundert Jahre nach der Formulierung des Schlüssel-Schloß-Prinzips von Emil Fischer ist es wert darauf hinzuweisen, daß die AD auf kleinste Änderungen

der Form des Substrates anspricht, besonders wenn ein Ligand mit einer „Bindungstasche“ verwendet wird<sup>[53, 66]</sup>.

Anziehende Wechselwirkungen im Übergangszustand sollten sich sowohl auf die Geschwindigkeit, als auch auf die Enantioselektivität des Prozesses auswirken. Tatsächlich besteht eine Beziehung zwischen den Enantioselektivitäten und den maximalen Geschwindigkeitskonstanten  $k_c$  der Osmylierung. Aus der Korrelation der  $k_c$ - und der ee-Werte für die AD von 1-Decen und der von Styrol mit mehreren Liganden (Tabelle 4) folgt, daß mit der Zunahme von  $k_c$  jeweils ein Anstieg in der Enantioselektivität einhergeht. Diese parallelen Trends liefern zusätzliche Belege für die vorgeschlagenen anziehenden Wechselwirkungen im Übergangszustand.

Tabelle 4. Vergleich der Enantioselektivität und der maximalen Geschwindigkeitskonstanten  $k_c$  (0 °C) für unterschiedliche Olefin/Ligand-Kombinationen [55].

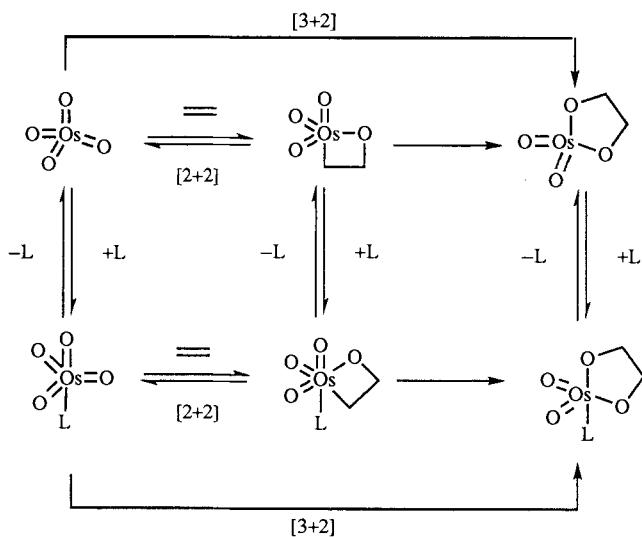
Ligand	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{CH}=\text{CH}_2$		$\text{PhCH}=\text{CH}_2$	
	ee [%]	$k_c [\text{L mol}^{-1} \text{min}^{-1}]$	ee [%]	$k_c [\text{L mol}^{-1} \text{min}^{-1}]$
DHQD-CLB	45[a]	331	74	1089
DHQD-MEQ	65	335	87	1210
$(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$	84	1065	97	7320

[a] Die AD-Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt.

Zusammenfassend stellen wir fest, daß ein Mittelweg bei der Bindungsfähigkeit des Liganden gefunden werden muß. Der Ligand muß den asymmetrieinduzierenden Schritt vermitteln, aber auch einen effizienten Umsatz gewährleisten. Dies ist der Punkt, an dem viele der neuerdings für die asymmetrische Dihydroxylierung eingeführten zweizähnigen chiralen Aminliganden scheitern<sup>[54]</sup>: Diese bilden stabile oktaedrische Osmatester-Komplexe, so daß die Katalyse blockiert ist. Die Ligandenbeschleunigung des Osmylierungsschrittes durch einzähnige Amine bietet die einzige Möglichkeit zur effektiven Katalyse. Per Definition sind ligandenbeschleunigte Reaktionen weniger anfällig für nachteilige Geschwindigkeitsveränderungen, die man in der Regel mit architektonisch komplexen Liganden feststellt. Tatsächlich wird die Reaktivität bei der AD durch komplexere Liganden sogar gesteigert!

Die Ursache des Beschleunigungseffektes ist wegen der verbliebenen Ungewißheiten über den Mechanismus des Osmylierungsschrittes noch nicht geklärt (Schema 12). Kinetische Studien<sup>[55, 67]</sup> über die AD sagen nichts darüber aus, ob eine  $[3+2]$ -<sup>[68]</sup> oder eine  $[2+2]$ -Cycloaddition<sup>[69]</sup> stattfindet. Allerdings bestärken uns Temperatureffekte<sup>[70]</sup>, Gables experimentelle Hinweise auf ein Intermediat bei der Bildung von Olefinen aus Rheniumglycolaten<sup>[71]</sup> und theoretische Studien<sup>[55, 72]</sup> in unserer Bevorzugung des Metallaoxetan-[2 + 2]-Reaktionsweges.

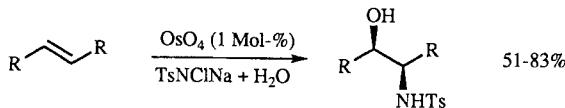
Die häufig nahezu perfekte Enantioselektivität der AD ist wegen der erzwungenen Nähe von Ligand und Olefin im  $[2+2]$ -Mechanismus ein schlagkräftiges Argument für diesen Reaktionsverlauf. Die angeführten signifikanten Geschwindigkeitssteigerungen können a) der Bildung eines Osmiumtetraoxid-Alkaloid-Komplexes, der reaktiver als ungebundenes Osmiumtetraoxid ist<sup>[68]</sup>, oder b) dem Abfangen eines kurzelbigen<sup>[73]</sup> Metallaoxetans<sup>[74]</sup> durch den Alkaloidliganden und der nachfolgenden Insertion eines Sauerstoffatoms in die Metall-Kohlenstoff-Bindung<sup>[75]</sup> zugeschrieben werden. Wir meinen, daß aufgrund



Schema 12. Vorgeschlagene Reaktionswege für die AD von Olefinen am Beispiel von Ethylen.

unserer Befunde<sup>[70]</sup> für einen Prozeß mit mindestens zwei enantioselektivitätsbestimmenden (je nach Temperatur unterschiedlich gewichteten) Schritten die zweite Erklärung glaubhafter ist.

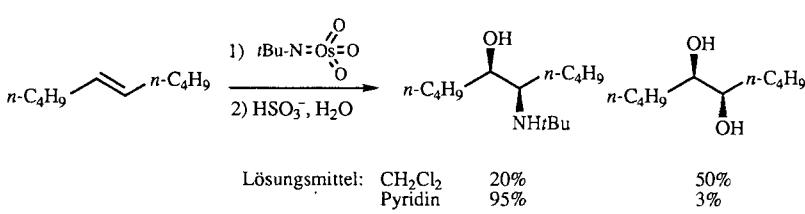
Eng verwandt mit der Dihydroxylierung ist die vicinale Oxyaminierung<sup>[76]</sup> von Olefinen (Schema 13). Wahrscheinlich sind die Mechanismen und somit auch die Ligandenbeschleunigungseffekte in beiden Prozessen sehr ähnlich. Die Oxyaminierung kann



Schema 13. Katalytische Oxyaminierung von Olefinen<sup>[78]</sup>.

entweder mit stöchiometrischen Mengen an (*tert*-Butylimido)trioxoosmium<sup>[77]</sup> oder mit katalytischen Mengen an Osmiumtrioxid in Gegenwart von Chloramin-T oder Silberchlorcarbamaten<sup>[78]</sup> durchgeführt werden.

Untersuchungen der stöchiometrischen Reaktionen mit (*tert*-Butylimido)trioxoosmium ergaben bemerkenswerte Effekte bei Zugabe eines Liganden<sup>[76]</sup> (Schema 14). Ohne Pyridin oder Chinuclidin ist die Bildung von *cis*-Diolen eine der wesentlichen Konkurrenzreaktionen. In einem nichtkoordinierenden Lösungsmittel liefert die Reaktion<sup>[76]</sup> von (*tert*-Butylimido)trioxoosmium mit (*E*)-5-Decen ein 5:2-Gemisch aus Diol und Aminoalkohol. Mit Pyridin als Lösungsmittel wird das Verhältnis drastisch zugunsten des Aminoalkohols verschoben (3:95). Der Reaktions-



Schema 14. Einfluß des Liganden bei der stöchiometrischen Oxyaminierung von (*E*)-5-Decen<sup>[76]</sup>.

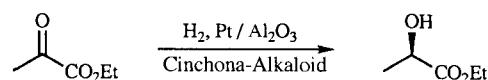
verlauf wird also durch den Liganden völlig verändert. Darüber hinaus wird die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion erhöht.

Anders als die asymmetrische Dihydroxylierung (AD) ist die asymmetrische Oxyaminierung (AOA) nahezu unerforscht<sup>[79]</sup>. Allerdings wurden in der stöchiometrischen Reaktion von (*tert*-Butylimido)trioxoosmium mit Stilben in Gegenwart von DHQD-CLB bei Raumtemperatur bereits bis zu 92% ee erreicht<sup>[80, 81]</sup>. Der katalytische Prozeß mit einem Silberchlorcarbamat lieferte Stilben mit 63% ee<sup>[80]</sup>. Die Reaktionsgeschwindigkeiten dieser katalytischen asymmetrischen Oxyaminierungen sind allerdings sehr niedrig, und solange dies nicht verbessert werden kann, werden diese Umsetzungen in der organischen Synthese nicht von Interesse sein.

## 4.2. Asymmetrische Hydrierungen

Für ligandenbeschleunigte Prozesse ist die In-situ-Selektion eines Katalysators aus vielen möglichen, sich ineinander umwandelnden Komplexen erforderlich. Sind die Liganden fest an das Metall gebunden, so wird die In-situ-Selektion irrelevant. Dies ist der Fall bei katalysierten homogenen Hydrierungen<sup>[11]</sup>, wenn zweizähnige Phosphanliganden<sup>[8, 9]</sup> eingesetzt werden. Diese weisen alle hohe Bindungskonstanten für die Komplexierung von Übergangsmetallen auf, so daß eine Ligandenbeschleunigung nicht möglich und das Konzept der LAC somit nicht anwendbar ist.

Bei einer wichtigen heterogenen Hydrierung gibt es allerdings ein hervorragendes Beispiel für die ligandenbeschleunigte Katalyse: die von Blaser et al. entwickelte bemerkenswert effektive enantioselektive Hydrierung von  $\alpha$ -Oxoestern (Schema 15)<sup>[82–85]</sup>.



Schema 15. Heterogene asymmetrische Hydrierung.

Diese Reaktion war zunächst von Orito et al.<sup>[82]</sup> beschrieben worden, die Cinchona-Alkaloid-modifizierte heterogene Platin-katalysatoren für die Verwendung in asymmetrischen Reduktionen untersuchten. Reaktivität und Enantioselektivität hängen dabei stark von der Vorbehandlung des Katalysators und der Gegenwart von Additiven im Reaktionsgemisch ab. Dabei waren Katalysatoren, die mit Cinchona-Alkaloiden modifiziert wurden, bis zu 100mal aktiver als ligandenfreie Katalysatoren<sup>[83b]</sup>. Nur kleine Mengen an Cinchonidin wurden benötigt, um optimale Enantioselektivitäten zu erzielen. Wie in der asymmetrischen Dihydroxylierung wurden zum Erreichen des Grenzwertes für die Reaktionsgeschwindigkeit höhere Alkaloidkonzentrationen benötigt (Abb. 3).

Zwischen der Enantioselektivität und der Gesamt- oder Metallocberfläche besteht keine Korrelation<sup>[83b]</sup>. Zwar hängt die Geschwindigkeits erhöhung häufig von der Basizität des Additivs ab<sup>[84]</sup>, doch führen die Cinchona-Alkaloide zu einer stärkeren Erhöhung als Additive mit ähnlichen  $pK_a$ . Ein kinetisches Modell zur Beschrei-

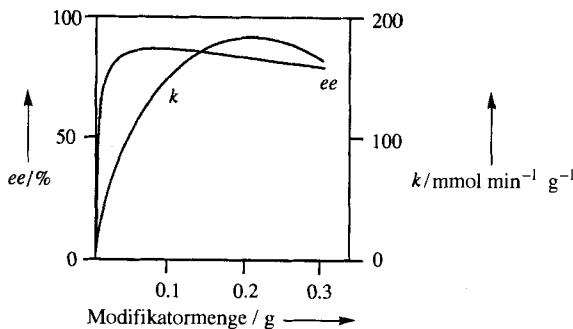


Abb. 3. Heterogene asymmetrische Hydrierung. Abhängigkeit des Enantiomerenüberschusses ee [%] und der Reaktionsgeschwindigkeit  $k$  [mmol min $^{-1}$  g $^{-1}$ ] von der Menge an Alkaloid-Modifikator [g][83 b].

bung des Einflusses des Alkaloids auf den ee-Wert und die Reaktionsgeschwindigkeit wurde entwickelt<sup>[83a, 85]</sup>. Nach diesem Modell besteht zwischen dem Enantiomerenüberschuß und der reziproken Geschwindigkeit eine lineare Beziehung, die auch experimentell festgestellt wurde. Man vermutet, daß die reversible Adsorption des Alkaloids an der Metalloberfläche dessen Wechselwirkung mit dem prochiralen  $\alpha$ -Oxoester fördert, was zu einer Enantioselektivität und einer erhöhten Aktivität des modifizierten Metallzentrums oder der aktiven Stelle führt. Offensichtlich werden unselektive Katalysatorstellen nicht durch Cinchona-Alkaloide blockiert (ein negativer Effekt), wie es für Modifikatoren bei verwandten heterogenen Hydrierkatalysatoren mit Nickeltartrat vorgeschlagen wurde<sup>[86]</sup>. Entweder resultieren die Stereoselektivität und die erhöhte katalytische Aktivität aus wohldefinierten Wechselwirkungen zwischen der Platinoberfläche und jeweils einem Cinchona-Alkaloid-Molekül<sup>[85]</sup> oder, wie von Thomas vorgeschlagen<sup>[87]</sup>, aus einer hochgeordneten, gut verteilten Anordnung von Modifikatormolekülen in der adsorbierten Schicht. Die beobachteten Effekte bei höheren Alkaloidkonzentrationen wurden mit der Annahme von zwei oder drei Bindungsstellen erklärt<sup>[85, 88, 89]</sup>.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

In Anbetracht der enormen Variationsbreite, die das Periodensystem bietet, und besonders der Dominanz der Metalle mit ihrer besonderen Fähigkeit zur Erhöhung der Reaktivität, scheinen metallkatalysierte Reaktionen eine Schlüsselstellung in der Entwicklung von ausbaufähigen Synthesestrategien einzunehmen. Das Phänomen der ligandenbeschleunigten Katalyse ist sehr vielversprechend. Ohne Zweifel wird das Glück eine entscheidende Rolle bei weiteren Entdeckungen spielen, da Vorhersagen bezüglich der Katalyse oft falsch sind. Wir möchten hier nur an den unproduktiven Streifzug in die Synthese und Anwendung der dreizähnigen chiralen Liganden für die vanadiumkatalysierte asymmetrische Epoxidierung erinnern<sup>[1c]</sup>, den wir natürlich unternahmen, bevor wir erkannten, daß dieser Ansatz aus Gründen, die in diesem Artikel dargelegt wurden, nicht sinnvoll ist. Der Reiz der ligandenbeschleunigten Katalyse, die sehr rar und schwer zu finden ist, besteht in der beeindruckenden Effizienz, die sie besitzen kann. Nicht zu vernachlässigen ist oft auch der einzigartige Einblick in fundamentale mechanistische Aspekte, die sich durch die Entdeckung einer liganden-

beschleunigten Variante einer Reaktion bietet. Wir sind gespannt, welche weiteren selektiven Katalysatoren noch entdeckt werden, die für alle von Nutzen sein können.

Wir danken den Kollegen und Freunden für ihren Rat und ihre Hilfe bei der Anfertigung dieser Übersicht und den Professoren M. G. Finn (Charlottesville), R. W. Hoffmann (Marburg), E. N. Jacobsen (Cambridge) sowie den Doktoren P.-O. Norrby (Kopenhagen), S. Loren (La Jolla), P. T. Ho (La Jolla), H. Kolb (Basel) und H.-U. Blaser (Basel) für hilfreiche Diskussionen. K. B. S. dankt den National Institutes of Health (GM-28384), der National Science Foundation (CHE-9296055) und der W. M. Keck Foundation für finanzielle Unterstützung. D. J. B. und C. B. danken dem britischen Science and Engineering Research Council und der NATO bzw. dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung und Stipendien.

Ein eingegangen am 12. September 1994 [A 83]  
Übersetzt von Jan Kahmann, Marburg

- [1] a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; b) K. B. Sharpless, *Chem. Brit.* **1986**, *22*, 38; c) *Proc. Robert A. Welch Found. Conf. Chem. Res.* **1984**, *27*, 59; d) *CHEMTECH* **1985**, *15*, 692.
- [2] a) M. G. Finn, K. B. Sharpless in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, S. 247; b) S. S. Woodard, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 106; c) M. G. Finn, K. B. Sharpless, *ibid.* **1991**, *113*, 113.
- [3] a) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in Lit. [9b], S. 103; b) B. E. Rossiter in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, S. 193; c) A. Pfenniger, *Synthesis* **1986**, 89; d) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765; e) V. S. Martin, S. S. Woodward, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *ibid.* **1981**, *103*, 6237; f) S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 667; g) S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *ibid.* **1986**, *51*, 5413; h) J. M. Klunder, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *ibid.* **1986**, *51*, 3710; i) C. H. Behrens, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *ibid.* **1985**, *50*, 5687; j) C. H. Behrens, K. B. Sharpless, *ibid.* **1985**, *50*, 5696; k) M. Caron, K. B. Sharpless, *ibid.* **1985**, *50*, 1557; l) J. M. Chong, K. B. Sharpless, *ibid.* **1985**, *50*, 1560; m) C. E. Adams, F. J. Walker, K. B. Sharpless, *ibid.* **1985**, *50*, 420.
- [4] S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263.
- [5] a) E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968; b) E. N. Jacobsen, I. Markó, M. B. France, J. S. Svendsen, K. B. Sharpless, *ibid.* **1989**, *111*, 737.
- [6] Die Aktivierung eines stöchiometrisch zugesetzten Reagens durch einen Ligand wird als „Ligandenbeschleunigung“ bezeichnet. Für eine ligandenbeschleunigte Katalyse (ligand accelerated catalysis, LAC) ist eine auch ohne den Liganden katalytisch aktive und von diesem unterschiedliche Spezies nötig.
- [7] Für ein sehr gut untersuchtes Beispiel einer ligandenbeschleunigten, stereoselektiven Reaktion siehe W. Klute, R. Dress, R. W. Hoffmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 1409.
- [8] a) H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis*, 2 Vols., VCH, Weinheim, **1994**; b) H. Brunner, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 129.
- [9] a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; b) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**; c) R. Noyori, M. Kitamura in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 5 (Hrsg.: R. Scheffold), Springer, Berlin, **1989**, S. 115; d) R. Noyori, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187; e) H. Brunner, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 589; f) R. Noyori, *Science* **1990**, *248*, 1194; g) H. Brunner, *Synthesis* **1988**, 645; h) D. A. Evans, *Science* **1988**, *200*, 420; i) J. M. Brown, S. G. Davies, *Nature (London)* **1989**, *342*, 631; j) I. Ojima, N. Clos, C. Bastos, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6901.
- [10] R. Noyori, H. Takaya, *Chem. Scr.* **1985**, *25*, 83.
- [11] a) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345; b) H. Takaya, T. Ohta, R. Noyori in Lit. [9b], S. 1; c) R. Noyori, *CHEMTECH* **1992**, 360; d) *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4259; e) K. Mashima, K. Kusano, N. Sato, Y. Matsumura, K. Nozaki, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064.
- [12] a) D. C. Bradley, R. C. Mehrotra, D. P. Gaur, *Metal Alkoxides*, Academic Press, New York, **1978**, Kap. 4; b) R. J. H. Clark, *The Chemistry of Titanium and Vanadium*, Elsevier, Amsterdam, **1968**; c) T. J. Boyle, N. W. Eilerts, J. A. Heppert, F. Takusagawa, *Organometallics* **1994**, *13*, 2218.
- [13] K. B. Sharpless, *Chem. Scr.* **1987**, *27*, 521.
- [14] Wenn die In-situ-Selbstassoziation zu mehr als einer katalytisch aktiven chiralen Spezies führt, können kooperative oder gegenläufige stereochemische Effekte resultieren. Selbst in den schlechtesten Fällen kann die Ligandenbeschleunigung dazu führen, daß die gewünschte Umsetzung schnell und hochselektiv ist.

- [15] a) I. D. Williams, S. F. Pedersen, K. B. Sharpless, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6430; b) S. F. Pedersen, J. C. Dewan, R. R. Eckman, K. B. Sharpless, *ibid.* **1987**, *109*, 1279.
- [16] Für die katalytische Variante der asymmetrischen Epoxidierung siehe R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922.
- [17] K. B. Sharpless, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4235.
- [18] a) R. C. Michaelson, R. E. Palermo, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1990; b) K. B. Sharpless, T. R. Verhoeven, *Aldrichim. Acta* **1979**, *12*, 63.
- [19] a) K. Tani, M. Hanafusa, S. Otsuka, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *3017*; b) S. Yamada, T. Mashiko, S. Terashima, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1988.
- [20] a) L. D.-L. Lu, R. A. Johnson, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 728; b) R. Choukroun, *Inorg. Chim. Acta* **1981**, *58*, 121.
- [21] S. Miyano, L. D.-L. Lu, S. M. Viti, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3608.
- [22] a) H. B. Kagan in Lit. [9b], S. 203; b) H. B. Kagan, F. Rebière, *Synlett* **1990**, *643*; c) P. Pitchen, E. Duñach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188.
- [23] a) S. H. Zhao, O. Samuel, H. B. Kagan, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5135; b) S. Zhao, O. Samuel, H. B. Kagan, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 49.
- [24] F. DiFuria, G. Modena, R. Seraglia, *Synthesis* **1984**, 325.
- [25] N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529, 7624.
- [26] a) K. Narasaka, *Synthesis* **1991**, *1*; b) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320; c) R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamura, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1597; d) K. Marouka, H. Yamamoto in Lit. [9b], S. 413; e) *Comprehensive Organic Synthesis*. Vols. 1, 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**. Siehe auch Lit. [8, 9].
- [27] Für eine exzellente Übersicht über chirale Titanreagentien und -katalysatoren siehe R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807.
- [28] a) M. Yoshioka, T. Kawakita, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1657; b) H. Takahashi, T. Kawakita, M. Yoshioka, S. Kobayashi, M. Ohno, *ibid.* **1989**, *30*, 7095; c) H. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yoshioka, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691.
- [29] a) B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 100; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 99; b) D. Seebach, L. Behrendt, D. Felix, *ibid.* **1991**, *103*, 991 bzw. **1991**, *30*, 1008; c) B. Schmidt, D. Seebach, *ibid.* **1991**, *103*, 1383 bzw. **1991**, *30*, 1321; d) D. Seebach, D. A. Plattner, A. K. Beck, Y. M. Wang, D. Hunziker, W. Pettner, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2171; e) J. L. von dem Busche-Hünnefeld, D. Seebach, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5719; f) D. Seebach, A. K. Beck, B. Schmidt, Y. M. Wang, *ibid.* **1994**, *50*, 4363; g) B. Weber, D. Seebach, *ibid.* **1994**, *50*, 7473.
- [30] a) M. J. Rozema, A. Sidduri, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1956; b) W. Brieden, R. Ostwald, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 629; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 582; c) M. J. Rozema, C. Eisenberg, H. Lütjens, R. Ostwald, K. Belyk, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3115; d) S. Nowotny, S. Vettel, P. Knochel, *ibid.* **1994**, *35*, 4539; e) C. Eisenberg, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3760; f) R. Ostwald, P.-Y. Chavant, H. Stadtmüller, P. Knochel, *ibid.* **1994**, *59*, 4143. Übersicht über funktionalisierte Organozinkreagentien: g) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117. Funktionalisierte Organozinkreagentien sind in aminoalkoholatisierten Reaktionen verwendet worden: h) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5777; i) *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 170; j) *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593.
- [31] Die üblicherweise verwendeten Katalysatormengen bei der Addition von funktionalisierten Organozink-Komplexen sind 8 Mol-% [30a–g].
- [32] a) N. Iwasawa, Y. Hayashi, H. Sakurai, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1989**, *1581*; b) K. Narasaka, K. Hayashi, Y. Hayashi, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507, zit. Lit.
- [33]  $\beta$ -Naphthyl scheint optimal zu sein;  $\alpha$ -Naphthyl ist zu stark gehindert, so daß sowohl Ausbeute als auch der Enantiomerenüberschuß niedriger sind [29]. Über einen ähnlichen Effekt wurde von Oguni et al. in der enantioselektiven, durch Titan-Tartrat-Gemische katalysierten Öffnung von meso-Epoxiden mit  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$  berichtet. Der aus Di-*tert*-butylweinsäureester abgeleitete Komplex bewirkt die enantioselektive Katalyse, während der entsprechende Diisopropylester-Komplex nur in stöchiometrischer Menge wirksam ist: M. Hayashi, K. Kohmura, N. Oguni, *Synlett* **1991**, 774.
- [34] Durch ein sterisch stärker gehindertes Alkoxid, z. B.  $[\text{Ti}(\text{OrBu})_4]$ , in stöchiometrischen Mengen wird die relative Austauschgeschwindigkeit zwischen chiralen und achiralen Komplexen gestört und die Enantioselektivität negativ beeinflußt. Verwandte Effekte wurden für die kinetische Racematspaltung von Allylalkoholen mit Titanalkoxid-Tartrat-Gemischen beschrieben: B. H. McKee, T. H. Kalantar, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6966.
- [35] A. L. Costa, M. G. Piazza, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001.
- [36] G. E. Keck, K. N. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467; b) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, M. C. Grier, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543; c) G. E. Keck, L. S. Geraci, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7827.
- [37] S. Aoki, K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1783.
- [38] Übersichtsartikel über Allilierungen und verwandte Themen: a) T. Bach, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 433; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 417; b) Y. Yamamoto, N. Assao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207.
- [39] a) K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949; b) K. Mikami, S. Narisawa, M. Shimizu, M. Terada, *ibid.* **1992**, *114*, 6566; c) K. Mikami, M. Terada, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5671; d) K. Mikami, S. Matsukawa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3133; e) K. Mikami, M. Terada, S. Narisawa, T. Nakai, *Synlett* **1992**, 255. Übersichtsartikel: f) K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021.
- [40] I. Paterson, D. J. Berrisford, University of Cambridge, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [41] G. E. Keck, University of Utah, persönliche Mitteilung; K. Mikami, Tokyo Institute of Technology, persönliche Mitteilung.
- [42] Für jüngste Ergebnisse mit einem  $\mu$ -Oxo-titan-Komplex siehe M. Terada, K. Mikami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 833.
- [43] K. Mikami, S. Matsukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7039.
- [44] K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812, zit. Lit.
- [45] Neuere Übersichtsartikel über asymmetrische Synthesen von Cyanhydrinen: a) M. North, *Synlett* **1993**, 807; b) F. Effenberger, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1555.
- [46] a) M. Hayashi, T. Inoue, Y. Miyamoto, N. Oguni, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4385; b) M. Hayashi, Y. Miyamoto, T. Inoue, N. Oguni, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1515; c) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1752; d) M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *ibid.* **1990**, 1364; e) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3135.
- [47] M. Hayashi, M. Tamura, N. Oguni, *Synlett* **1992**, 663.
- [48] A. Mori, S. Inoue, *Chem. Lett.* **1991**, 145.
- [49] a) H. Nitta, D. Yu, M. Kudo, A. Mori, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7969; b) A. Mori, H. Nitta, M. Kudo, S. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4333; c) H. Abe, H. Nitta, A. Mori, S. Inoue, *Chem. Lett.* **1992**, 2443; d) H. Ohno, H. Nitta, K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6778.
- [50] a) R. Criegee, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, *522*, 75; b) *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 153; c) *Angew. Chem.* **1938**, *51*, 519; d) R. Criegee, B. Marchand, H. Wannowius, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1942**, *550*, 99, zit. Lit.
- [51] a) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768; b) G. A. Crispino, K.-S. Jeong, H. C. Kolb, Z.-M. Wang, D. Xu, K. B. Sharpless, *ibid.* **1993**, *58*, 3785.
- [52] Weitere katalytische ADs: a) T. Oishi, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 639; b) Y. Imada, T. Saito, T. Kawakami, S.-I. Murahashi, *ibid.* **1992**, *33*, 5081.
- [53] Für neueste Verbesserungen und synthetische Anwendungen der AD siehe H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
- [54] a) M. Tokles, J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3951; b) T. Yamada, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1986**, *109*, 6213; c) K. Tomioka, M. Nakajima, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6213; d) R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, S. Stefanelli, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3139; e) T. Oishi, M. Hirama, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5834; f) E. J. Corey, P. D. Jardine, S. Virgil, P.-W. Yuen, R. D. Connell, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9243; g) K. Tomioka, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1741; h) K. Fuji, K. Tanaka, H. Miyamoto, *ibid.* **1992**, *33*, 4021; i) S. Hanessian, P. Meffre, M. Girard, S. Beaudoin, J.-Y. Sancéau, Y. Bennani, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1991; j) M. Nakajima, K. Tomioka, Y. Itatka, K. Koga, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10793; k) D. Tanner, P. G. Anderson, A. Harden, P. Somfai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4631.
- [55] a) H. C. Kolb, P. G. Andersson, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278; b) P.-O. Norrby, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *ibid.* **1994**, *116*, 8470; c) D. W. Nelson, K. B. Sharpless, The Scripps Research Institute, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [56]  $K_{eq}(\text{Chinuclidin}) = 80000 \text{ L mol}^{-1}$  (Toluol): H. C. Kolb, K. B. Sharpless, The Scripps Research Institute, unveröffentlichte Ergebnisse. Die Bindungskonstanten für die DHQ- und DHQD-Liganden sind in Toluol größer als in *t*BuOH. Die stöchiometrischen Osmolyierungen mit zweizähnigen chiralen Aminen [54] werden in der Regel bei tiefen Temperaturen in Toluol durchgeführt.
- [57] a) Der Einfluß von tertären Aminen auf den katalytischen Umsatz im ursprünglichen AD-Prozeß mit NMO als Oxidationsmittel in einem homogenen Aceton/Wasser-Gemisch unterscheidet sich deutlich von dem Effekt, der bei dem neuen Zweiphasen-AD-Prozeß mit Kaliumhexacyanoferrat(III) als Oxidationsmittel beobachtet wird. Mit NMO wird der Katalysator durch Chinuclidin in Konzentrationen > 0.1 M [5a] und selbst durch die Alkaloid-Liganden in Konzentrationen > 0.5 M [5b] inhibiert. Diese Effekte beruhen vermutlich auf Second-cycle-Problemen [5b, 57b], die hier nicht diskutiert werden sollen, da sie in dem derzeit bevorzugten AD-System mit Kaliumhexacyanoferrat(III) nicht auftreten. b) Y. Ogino, H. Chen, H.-L. Kwong, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3965.
- [58] In den kommerziell erhältlichen AD-Gemischen werden 0.4 Mol-% OsO<sub>4</sub> verwendet, um reproduzierbare Ergebnisse sicherzustellen. Für langsame reagierende Olefine sollte die OsO<sub>4</sub>-Menge auf 1 Mol-% erhöht werden.
- [59] Durch den Methoxysubstituenten am Chinolinring, durch die sich die Chinine von den Cinchoninen unterscheiden, wird z. B. die Geschwindigkeit  $k_c$  der Reaktion von 2-Vinylnaphthalin verdoppelt [55a].
- [60] Für einen ähnlichen Vorschlag siehe B. B. Lohray, V. Bhushan, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5113.

- [61] a) J. M. Hawkins, A. Meyer, *Science* **1993**, *260*, 1918; b) J. M. Hawkins, A. Meyer, M. Nambu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9844.
- [62] Zur Erklärung der Stereokontrolle in der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion sind Stapelungs-Wechselwirkungen angeführt worden: a) J. M. Hawkins, S. Loren, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7794; b) J. M. Hawkins, S. Loren, M. Nambu, *ibid.* **1994**, *116*, 1657; c) E. J. Corey, T.-P. Loh, T. D. Roper, M. D. Azimioara, M. C. Noe, *ibid.* **1992**, *114*, 8290; d) D. A. Evans, K. T. Chapman, D. T. Hung, A. T. Kawaguchi, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1197; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1184; e) J. A. Tucker, K. N. Houk, B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5465. Auch die Regioselektivität in der asymmetrischen Hydroformylierung wurde mit Stapelungs-Wechselwirkungen erklärt: f) L. A. Castenguy, A. K. Rappé, C. J. Casewit, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7177.
- [63] Für Beispiele, bei denen anziehende Van-der-Waals-Wechselwirkungen eine wichtige Rolle spielen, siehe: a) T. Harada, I. Wada, J. J. Uchimura, A. Inoue, S. Tanake, A. Oku, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1219; b) T. Harada, A. Oku, *Synlett* **1994**, *95*; c) U. Berg, I. Pettersson, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5177.
- [64] Zu Stapelungs-Wechselwirkungen siehe: a) D. B. Smithrud, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 339; b) W. L. Jorgensen, D. L. Severance, *ibid.* **1990**, *112*, 4768; c) F. Cozzi, M. Cinquini, R. Annuziata, J. S. Siegel, *ibid.* **1993**, *115*, 5330; d) C. A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 101; e) G. Liang, R. Tribollet, H. Sigel, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 2877; zu  $\pi$ -Dicarbonyl-Wechselwirkungen siehe: f) J. K. Whitesell, J. N. Younathan, J. R. Hurst, M. A. Fox, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5499.
- [65] Die anziehenden Wechselwirkungen spielen auch bei der Voraussage der Seitenselectivität der AD (Schema 9) eine Rolle, da sie den Südwest-Quadranten auszeichnen. Voraussagen für 1,1-disubstituierte Olefine können mehrdeutig erscheinen, da man wissen muß, welcher der Substituenten den Südwest-Quadranten bevorzugt besetzt [53]. Folgende Reihenfolge wurde festgestellt: Aryl > Alkyl > Me  $\approx$  CH<sub>2</sub>OR: K. J. Hale, S. Manaviazar, S. A. Peak, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 425.
- [66] H. Becker, P. T. Ho, H. C. Kolb, S. Loren, P.-O. Norrby, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7315.
- [67] H.-L. Kwong, Dissertation, Massachusetts Institute of Technology, Boston, USA, **1993**.
- [68] a) K. A. Jørgensen, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1867; b) E. J. Corey, M. C. Noe, S. Sarshar, *ibid.* **1993**, *115*, 3828.
- [69] a) K. B. Sharpless, A. Y. Teranishi, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3120; b) A. K. Rappé, W. A. Goddard, *ibid.* **1982**, *104*, 3287.
- [70] T. Göbel, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1417; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1329.
- [71] a) K. P. Gable, T. N. Phan, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3036; b) *ibid.* **1994**, *116*, 833.
- [72] a) P.-O. Norrby, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Organometallics* **1994**, *13*, 344; b) A. Veldkamp, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4937. Der [3 + 2]-Cycloadditions-Mechanismus wurde auch mit einem theoretischen Ansatz untersucht: S. Niwayama, K. N. Houk, University of California, Los Angeles, persönliche Mitteilung.
- [73] a) Um nachgewiesen zu werden, muß der Metallacyclus schnell gebildet werden und sich langsam umgelagern. Für Kristallstrukturanalysen von Metallaotetanen siehe: a) Mo: G. C. Bazan, R. R. Schrock, M. B. O'Regan, *Organometallics* **1991**, *10*, 1062; b) Cr: J. Sundermeyer, K. Weber, H. Pritzkow, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 751; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 731; Lit. [44]. Bei der Osmolyserung haben wir durch Matrix-Isolations-Techniken keine Metallaotetane feststellen können: D. V. McGrath, G. D. Brabson, L. Andrews, K. B. Sharpless, The Scripps Research Institute, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [74] K. A. Jørgensen, B. Schiøtt, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1483.
- [75] Norbornen wird mit OsO<sub>4</sub> in einer ringöffnenden Metathesereaktion polymerisiert, was mit einem intermediären Metallaotetan erklärt werden kann: J. G. Hamilton, O. N. D. Mackey, J. J. Rooney, D. G. Gilheany, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1600.
- [76] K. B. Sharpless, D. W. Patrick, L. K. Truesdale, S. A. Biller, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2305.
- [77] S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2257.
- [78] a) K. B. Sharpless, A. O. Chong, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 177; b) E. Herranz, K. B. Sharpless, *ibid.* **1978**, *43*, 2544; c) E. Herranz, S. A. Biller, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3596.
- [79] B. B. Hassine, M. Gorsane, J. Pecher, R. H. Martin, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, *94*, 759.
- [80] C. Burns, D. Gilheany, C. Y. Park, K. B. Sharpless, The Scripps Research Institute, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [81] Für eine neuere Untersuchung siehe H. Rubinstein, J. S. Svendsen, *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 439.
- [82] a) Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, G.-H. Nguyen, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **1979**, *37*, 173; b) Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, *Nippon Kagaku Kaishi* **1979**, 118; c) *ibid.* **1980**, 670; d) *ibid.* **1982**, 137; e) I. M. Sutherland, A. Ibbotson, R. B. Moyes, P. B. Wells, *J. Catal.* **1990**, *125*, 77.
- [83] a) M. Garland, H.-U. Blaser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7048; b) H.-U. Blaser, H. P. Jalett, D. M. Monti, J. F. Reber, J. T. Wehrli, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1988**, *41*, 153; c) H.-U. Blaser, H. P. Jalett in *Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals III* (Hrsg.: M. Guisnet), Elsevier, Amsterdam, **1993**, S. 139; d) J. T. Wehrli, A. Baiker, D. M. Monti, H.-U. Blaser, H. P. Jalett, *J. Mol. Catal.* **1989**, *57*, 245; e) J. T. Wehrli, A. Baiker, D. M. Monti, H.-U. Blaser, *ibid.* **1990**, *61*, 207.
- [84] H.-U. Blaser, H. P. Jalett, J. Wiehl, *J. Mol. Catal.* **1991**, *68*, 215.
- [85] H.-U. Blaser, M. Garland, H. P. Jallet, *J. Catal.* **1993**, *144*, 569.
- [86] a) M. Bartok, *Stereochemistry in Heterogeneous Metal Catalysis*, Wiley, New York, **1985**, S. 511; b) H.-U. Blaser, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 843; c) H.-U. Blaser, M. Müller, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1991**, *59*, 73.
- [87] a) J. M. Thomas, *Angew. Chem. Adv. Mater.* **1989**, *101*, 1105; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1079; b) *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 963; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 913.
- [88] H.-U. Blaser, Ciba Geigy AG, Basel, persönliche Mitteilung.
- [89] Verbesserte Hydrierungsgeschwindigkeiten wurden mit neuen alkaloidmodifizierten Pt-Katalysatoren beschrieben: S. P. Griffiths, P. Johnston, W. A. H. Vermeer, P. B. Wells, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2431.