

Chirale Zirconocene sind gute Katalysatoren für viele enantioselektive Reaktionen. Mehr dazu im Aufsatz von A. H. Hoveyda und J. P. Morken.

Chirale ebthi-Titan- und -Zirconiumkomplexe als Reagentien und Katalysatoren für die enantioselektive C-C- und C-H-Verknüpfung**

Amir H. Hoveyda* und James P. Morken

Professor Stuart L. Schreiber gewidmet

Die Entwicklung katalytischer Prozesse zur enantioselektiven Bindungsbildung unter milden Bedingungen ist eine wichtige und herausfordernde Aufgabe der modernen chemischen Synthese. In diesem Zusammenhang haben chirale, C_2 -symmetrische *ansa*-Metallocene (verbrückte Metallocene) als Katalysatoren bemerkenswerte Anwendungen gefunden. Im vorliegenden Aufsatz werden diese chiralen Metallocene im Hinblick auf ihren Nutzen für katalytische, enantioselektive C-C- und C-H-Verknüpfungen diskutiert. Zusätzlich werden diese Reaktionen, soweit möglich, mit ähnlichen enantioselektiven katalytischen Prozessen verglichen. Viele der vorge-

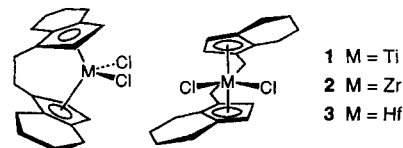
stellten Reaktionen verlaufen mit hoher Enantioselektivität in Gegenwart katalytischer Mengen der Komplexe und sind von großer Bedeutung für die Herstellung neuer Materialien und Therapeutica. Beispielsweise katalysieren Zirconocenkomplexe die enantioselektive Addition von Alkylmagnesiumhalogeniden an Alkene und kationische Derivate die hochgradig stereoreguläre Copolymerisation terminaler Alkene. Titanocene sind ebenfalls von Nutzen und werden in vielen asymmetrischen katalytischen Reaktionen einschließlich der enantioselektiven Hydrierung von Olefinen, Iminen und Ketonen verwendet. In diesem Aufsatz wird versucht, so-

wohl die praktischen Aspekte der Verwendung der [(ebthi)M]-Komplexe von Übergangsmetallen der Gruppe 4 (Katalysator-Synthese und Enantiomeren-trennung) als auch die vorgeschlagenen Mechanismen darzustellen, nach denen die chiralen, C_2 -symmetrischen Liganden stereoselektive Reaktionsverläufe bedingen. Es wird versucht, auch die weniger gut verstandenen Aspekte dieser Chemie hervorzuheben, um zukünftigen Forschungsbedarf aufzuzeigen.

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Asymmetrische Katalyse · Enantiomeren-trennung · Metallocene · Sandwich-komplexe

1. Einleitung

Die Entwicklung von katalytischen Prozessen, bei denen Bindungen unter milden Bedingungen und mit hoher Enantioselektivität (> 90% Enantiomerenüberschuß) gebildet werden, gehören zu den wichtigsten und herausforderndsten Aufgaben der modernen chemischen Synthese^[1]. Metallorganische Verbindungen, die wohldefinierte dreidimensionale Strukturen aufweisen (d. h. Metallkomplexe, deren Strukturen in Lösung zuverlässig vorausgesagt werden können) sind für die Entwicklung enantioselektiver Reaktionen besonders attraktiv, da die Feinheiten der Wechselwirkungen zwischen Substrat und Katalysator recht detailliert untersucht werden können. So haben chirale, C_2 -symmetrische *ansa*-Metallocene, die auch als verbrückte Metallocene bezeichnet werden, als Katalysatoren für enantioselektive Bindungsknüpfungen breite Anwendung gefunden^[2]. Ganz allgemein sind ebthi-Metallocendichloride wie 1, 2 und 3 wegen ihrer konformativ eingeschränkten Strukturen und ihrer



relativ einfachen Herstellbarkeit attraktive Ausgangspunkte für die Entwicklung asymmetrischer Reaktionen. Es ist das Anliegen des vorliegenden Aufsatzes, dem Leser einen Überblick über die Chemie dieser und verwandter chiraler Metallocene zu verschaffen, speziell im Hinblick auf ihre Verwendung bei katalytischen enantioselektiven C-C- und C-H-Verknüpfungen.

2. Chirale, nichtracemische ebthi-Komplexe von Übergangsmetallen der Gruppe 4 – Synthese und Enantiomeren-trennung

2.1. Historische Übersicht

Das chirale Titanocenderivat 1 wurde erstmals von Brintzinger und Mitarbeitern als Teil ihrer Pionierarbeit über das Design und die Synthese konformativ stabiler Komplexe von Metallen der IV. Gruppe hergestellt^[3].

[*] Prof. A. H. Hoveyda, Dr. J. P. Morken
Department of Chemistry, Merkert Chemistry College
Boston College
Chestnut Hill, MA 02167 (USA)
Telefax: Int. + 617/552-2705
E-mail: hoveyda@hermes.bc.edu

[**] ebthi = Ethylenbis(tetrahydroindenyl).

Die 1982 veröffentlichte Arbeit beschreibt die Herstellung des Racemats (*rac*-1), ein Verfahren, um dieses vom *meso*-Isomer abzutrennen, sowie eine Methode zur Enantiomerentrennung über die Binaphtholderivate. Darüber hinaus enthielt Brintzingers richtungsweisende Publikation die erste Struktur eines dieser C_2 -symmetrischen Metallocene im Kristall. Detaillierte Untersuchungen des Zirconocen-Komplexes **2** wurden von Brintzinger 1985 publiziert. Die Synthese und die Struktur des analogen Hafnium-Komplexes **3** beschrieben Ewen und Atwood^[4] im Jahre 1987.

Collins und Mitarbeiter berichteten 1988 über die Verfeinerung der ursprünglich ermittelten Strukturen von **1** und **2**^[5]. 1995 publizierten Piemontesi und Sironi die Kristallstrukturen von *rac*- und *meso*-[(*ebi*)ZrCl₂] [*ebi* = Ethylenbis(indenyl)]^[6] sowie eine detaillierte spektroskopische Untersuchung dieser Organometallkomplexe, die viele Vorzugskonformationen aufdeckte.

In der Arbeit von Collins^[5] wird außerdem eine verbesserte Herstellung von **2** beschrieben, die zu höheren Ausbeuten und zu einer besseren Zugänglichkeit dieser Metallkomplexe führt. Eine weitere Verbesserung bei der Katalysatorsynthese gelang Buchwald durch eine nochmalige Optimierung des Synthesewe-

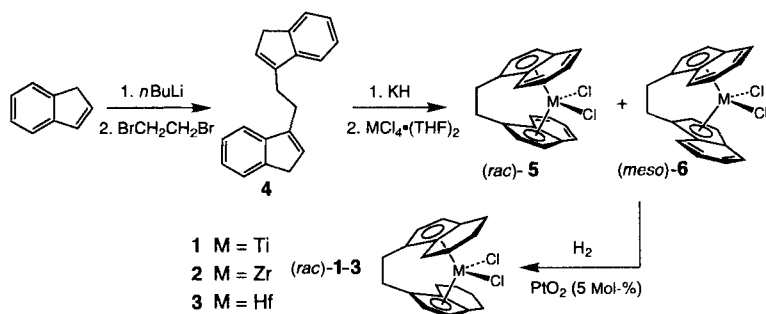
weges, so durch Verwendung von Kaliumhydrid für die Deprotonierung von **4** (Schema 1) und durch Nutzung einer doppelten Verdünnungstechnik bei der Kupplung des verbrückten Bis(indenyl)-Liganden mit [ZrCl₄(thf)₂]^[7]. Interessanterweise führt Buchwalds veränderte Vorschrift zur Bildung von ca. 30 % des entsprechenden *meso*-Isomers (*rac*:*meso*-Verhältnis = 2:1).

2.2. Allgemeine Vorschrift für die Katalysatorherstellung

2.2.1. Synthese der racemischen [(*ebi*)M]-Komplexe

Wie in Schema 1 beschrieben, wird **4** durch Alkylierung von Dibrommethan mit dem Lithiumsalz von Inden (*n*BuLi, -78 °C, THF) hergestellt. Die Kupplung des Dianions von **4** mit dem gelösten Metalltetrachlorid^[8] liefert *rac*-[(*ebi*)MCl₂] *rac*-**5** und *meso*-[(*ebi*)MCl₂] **6** (M = Ti, Zr, Hf). Grundsätzlich können Verbindungen vom Typ **5** nach Enantiomerentrennung für asymmetrische Umsetzungen genutzt werden. Die chiralen Metallocene **5** sind jedoch schlechter löslich als die *ebi*-Komplexe **1–3** und erweisen sich als etwas weniger stabil als die Komplexe, die durch Hydrierung der beiden Cyclohexadienfunktionen entstehen. Daher wird zur Synthese der Metallocene **1–3** die Mischung aus **5** und **6** im allgemeinen Platin-katalysiert hydriert^[9].

Kürzlich beschrieb Jordan eine einfache Methode zur Synthese von *rac*-[(*ebi*)ZrCl₂], bei der zunächst die [(*ebi*)Zr(NMe₂)₂]-Komplexe durch Umsetzung von **4** mit [Zr(NMe₂)₄] unter Eliminierung von HNMe₂ erzeugt werden. Das Besondere besteht darin, daß die beiden diastereomeren Formen (*meso*- und *rac*-[(*ebi*)Zr(NMe₂)₂]) unter geeigneten Bedingungen miteinander in einem sich schnell einstellenden dynamischen Gleichgewicht stehen^[10].



Schema 1. Synthese der chiralen Metallocene **1–3**.

Amir H. Hoveyda wurde 1959 in Teheran geboren. Er studierte zunächst an der Columbia University, wo er 1981 mit dem BA abschloß, und ging dann nach New Haven an die Yale University, um in der Arbeitsgruppe von Professor Stuart L. Schreiber seine Doktorarbeit anzufertigen. Nachdem er dort 1986 den PhD erhalten hatte, schloß er sich – ausgestattet mit einem Postdoktorandenstipendium der American Cancer Society – der Arbeitsgruppe von Professor David Evans an der Harvard University an. Im Juni 1990 wurde er Fakultätsmitglied am Boston College, wo er nun Professor für Chemie ist. Seine Forschungsinteressen sind das Design und die Entwicklung neuer stereoselektiver Synthesemethoden, die Metallorganische Chemie, die Untersuchung von Reaktionsmechanismen, die asymmetrische Katalyse und die Synthese von Naturstoffen.

Seine Auszeichnungen umfassen den NSF-NYI-Award, den Pfizer Award in Synthetic Organic Chemistry, ein Sloan Fellowship, den Camille Dreyfus Teacher-Scholar Award und ein Johnson & Johnson Grant Award.

James P. Morken wurde 1967 in Concord, Kalifornien, geboren. Er erhielt seinen BSc im Jahre 1989 an der University of California in Santa Barbara. Anschließend ging er an die Ostküste und schloß sich der Arbeitsgruppe von Professor Hoveyda am Boston College an. In seiner Doktorarbeit befaßte er sich mit der Entwicklung der asymmetrischen, Zirkonium-katalysierten Carbomagnesierung, wofür er 1993 mit einem Doktoranden-Stipendium der American Chemical Society (gestiftet von Glaxo Inc.) ausgezeichnet wurde. Er erhielt seinen PhD im Jahre 1995. Momentan ist er als NSF-Postdoktorand an der Harvard University in der Arbeitsgruppe von Professor Stuart L. Schreiber tätig.



A. H. Hoveyda



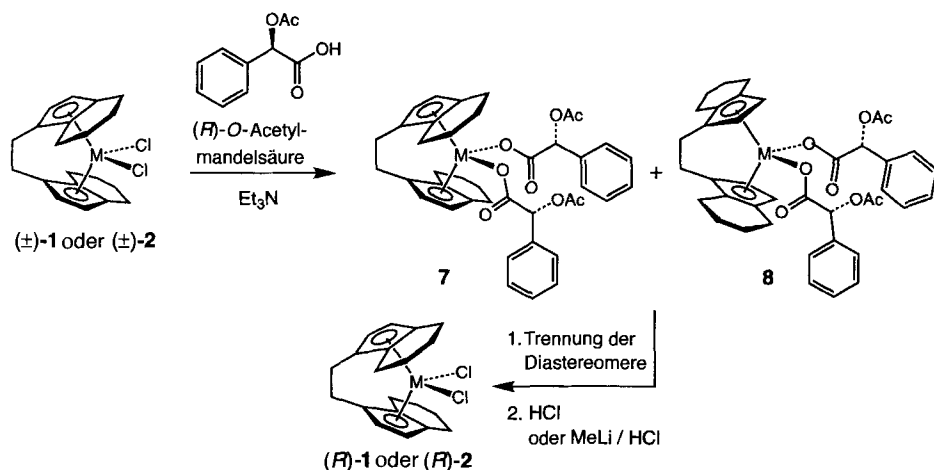
J. P. Morken

Während die Isomere zunächst (nach 2 h) im Verhältnis von 2:1 (*rac*:*meso*) vorliegen, beträgt das Verhältnis nach 17 h bei 100 °C 13:1. Durch Kristallisation des Amidokomplexes kann das gewünschte chirale Metallocen in 95% Ausbeute isoliert werden. Nach anschließender Umsetzung mit $\text{Me}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ erhält man **5** mit einer Ausbeute von 69%; die gesamte Reaktionssequenz kann auch als Eintopfreaktion ausgeführt werden. Wahrscheinlich könnte *rac*-[(*ebi*)Zr(NMe₂)₂] bei vielen Reaktionen anstelle des Dichlorids eingesetzt werden.

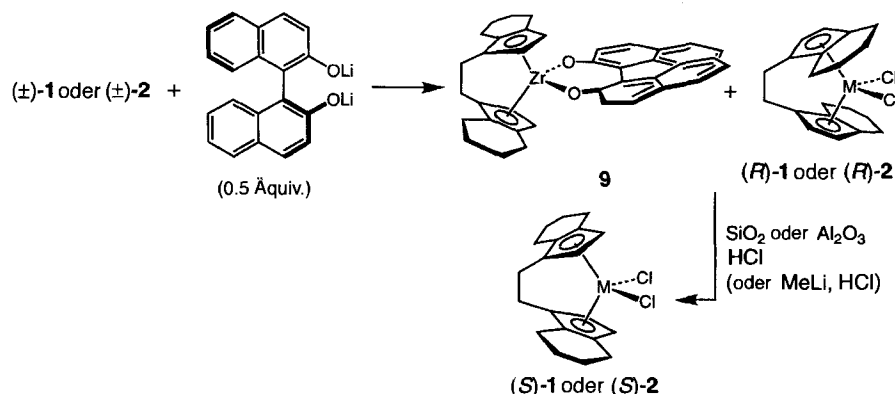
2.2.2. Enantiomerentrennung der racemischen *ebthi*-Komplexe

2.2.2.1. Enantiomerentrennung über Mandelsäurederivate

Verfahren zur Enantiomerentrennung wurden bisher nur für die Racemate von **1** und **2** entwickelt. Zwei Methoden, die eine effiziente Trennung der Enantiomere ermöglichen, wurden beschrieben. In beiden Fällen werden die Chloroliganden zunächst durch geeignete chirale nichtracemische Liganden ersetzt. Nach der Trennung der entstandenen Diastereomere erhält man durch Wiedereinbau der Chloroliganden, die optisch reinen Metallocendichloride. Eine erfolgreiche Methode ist in Schema 2 gezeigt. Durch Umsetzung von *rac*-**2** mit *O*-Acetylmandelsäure entstehen die diastereomeren Mandelate **7** und **8**, die durch Kristallisation getrennt werden können^[11]. Die Überführung der so gewonnenen reinen Diastereomere **7** und **8** in die chiralen nichtracemischen Verbindungen **1** und **2** gelingt dann entweder



Schema 2. Trennung der Metallocen-Enantiomere via Trennung diastereomerer Mandelsäure-Derivate.



Schema 3. Trennung der Metallocen-Enantiomere via Trennung diastereomerer Binaphthol-Derivate.

direkt durch Behandlung mit HCl oder über die Stufe der Dimethylmetallocene (nach Umsetzung mit MeLi) mit anschließender Zugabe von HCl.

2.2.2.2 Enantiomerentrennung über Binaphtholderivate

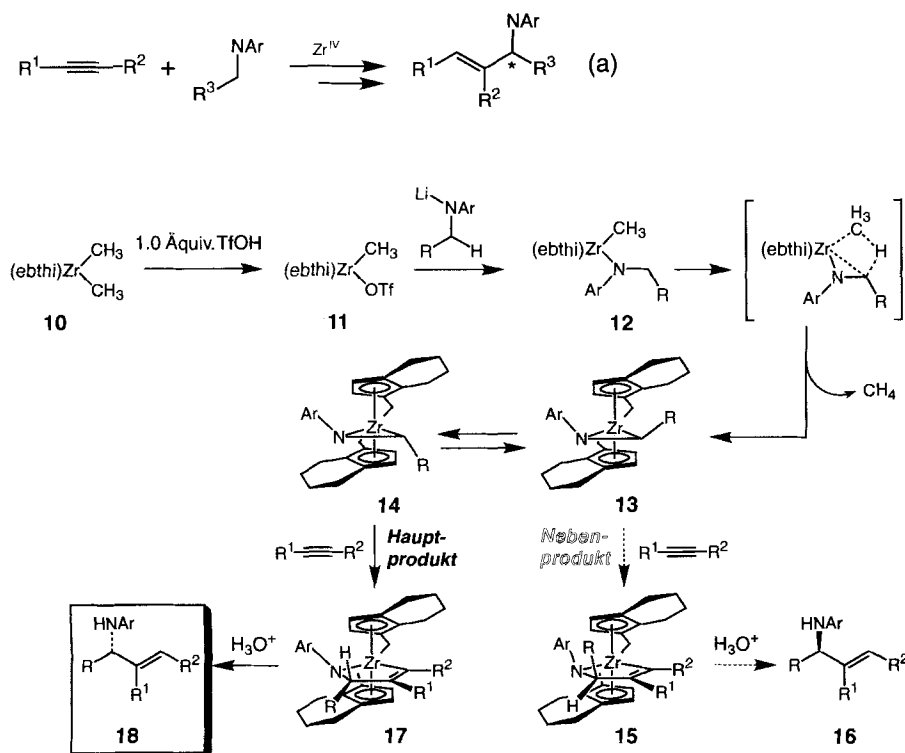
Die oben beschriebene Trennungsmethode erscheint vordergründig als günstig, da Mandelsäure relativ preiswert ist (ca. 7.50 DM pro g). Die erforderliche fraktionierende Kristallisation zur Trennung der Diastereomere (z.B. **7** und **8**) gestaltet sich jedoch recht schwierig. Eine wesentlich häufiger angewendete Methode zur Enantiomerentrennung bei Metallocenen^[3a, 11] beruht – wie in Schema 3 gezeigt – darauf, daß die nicht-racemischen Binaphtholate (Na-^[3a] oder Li-Salz^[11]) nur mit einem Enantiomer aus der Mischung der racemischen chiralen Metallocene rasch abreagieren. Daher führt die Umsetzung von *rac*-**1** oder *rac*-**2** mit 0.5 Äquivalenten des nichtracemischen Lithiumbinaphtholats zur Bildung von (*R*)-[(*ebthi*)M(binol)] **9** (M = Ti, Zr) und 0.5 Äquivalenten des nichtumgesetzten Enantiomers des Metallocendichlorids. Letzteres kann chromatographisch abgetrennt werden, da die Dichloride im Gegensatz zu den Binaphtholderivaten sowohl an SiO₂ als auch an Al₂O₃ adsorbiert werden. Die luftstabilen Binaphtholderivate **9** werden häufig direkt als Katalysatorvorläufer bei einigen asymmetrischen Prozessen eingesetzt. Alternativ können diese chiralen, nichtracemischen Metallocene durch Umsetzung mit HCl in die entsprechenden Dichloride überführt werden (das Zirconocen **1** muß zunächst mit MeLi umgesetzt werden, da die Abtrennung des freien Binaphthols nur auf der Stufe des [(*ebthi*)ZrMe₂]-Komplexes gelingt).

3. Stereoselektive Reaktionen mit *ansa*-Metallocenen als Reagentien

3.1. Enantioselektive, Zirconocen-vermittelte Synthese von Allylaminen

Buchwald und Mitarbeiter berichteten von einem Verfahren, bei dem **2** für die hohenantioselektive Herstellung von chiralen nichtracemischen Allylaminen herangezogen wird^[12]. Obwohl bei dieser Synthese stöchiometrische Mengen des chiralen Metallocens benötigt werden, ist sie doch zuverlässig und liefert diese wichtigen Verbindungen hohenantioselektiv. Wie Gleichung (a) zeigt, handelt es sich bei der entscheidenden Umsetzung um eine reduktive Kupplung eines Alkins an das α -Kohlenstoffatom eines sekundären Amins.

Wie in Schema 4 dargestellt, beginnt die Zirconocen-vermittelte Synthese der Allylamine mit der Verbindung (*S*)-[(*ebthi*)ZrMe₂] **10**, die durch Umsetzung von **9** (siehe Schema 3) mit zwei Äquivalenten MeLi hergestellt wird. Die Reak-



Schema 4. Zirkoniumkomplex-vermittelte enantioselective Kupplung von Alkinen und Iminen nach Buchwald. R, R¹ und R² siehe Lithiumamide und Alkine in Tabelle 1.

Tabelle 1. Zirconocen-vermittelte enantioselective Synthese sekundärer Allylamine.

Nr.	Alkin	Lithiumamid	Produkt	Ausb. [%]	ee [%]
1				72	> 95
2				50	> 90
3				59	> 95
4				54 [a]	> 90
5				43 [b]	94

[a] 8:1-Mischung von Diastereomeren. [b] 7:1-Mischung von Diastereomeren.

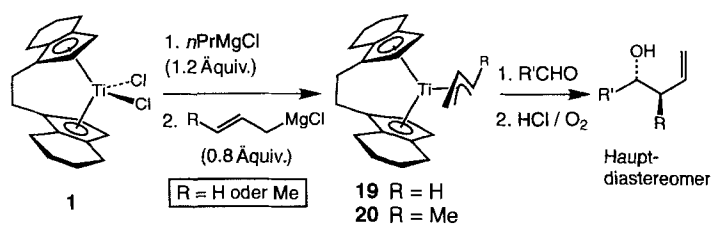
tion von **10** mit einem Äquivalent Trifluormethansulfonsäure bei -78°C liefert das Triflat **11**, welches sich durch Reaktion mit geeigneten Lithiumamiden leicht in Verbindungen vom Typ **12** überführen läßt. Erhitzt man das Reaktionsgemisch nun auf 80°C , so erhält man die Zirconocen-Imin-Komplexe **13** und **14**. Es ist nicht klar, ob die β -H-Abstraktion selektiv zu **13** führt, oder ob sich zwischen **13** und **14** bei erhöhten Temperaturen rasch ein Gleichgewicht einstellt^[13]. In letzterem Fall sollte das

Gleichgewicht auf der Seite von **14** liegen, da in diesem anders als in **13** die sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Rest R und der Cyclohexylgruppe des chiralen Liganden verringert sind. Dessen ungeachtet führt die Addition des Alkins über eine hochregioselektive Insertion zum fünfgliedrigen Zirconacyclus **17**. Die nachfolgende Hydrolyse des Metallacyclopentans liefert das gewünschte Allylamin in ausgezeichneter Enantiomerenreinheit (Tabelle 1).

Wie die Beispiele in Tabelle 1 zeigen, können sowohl die Alkine als auch die Amine viele verschiedene Substituenten tragen. Als Substrate kommen einfache alkylsubstituierte Alkine, sowie Silylacetylene, terminale Alkene und Aldehyde in Frage. Auch unsymmetrische Alkine können eingesetzt werden, wobei die Reaktion bei deutlich verschiedener Raumerfüllung der beiden Acetylensubstituenten mit hoher Regioselektivität verläuft (Tabelle 1, Nr. 2, 3). Es sei noch erwähnt, daß Umsetzungen terminaler Alkene (Tabelle 1, Nr. 4) sowie eines Aldehyds (Nr. 5) mit zufriedenstellenden Enantioselektivitäten verlaufen.

3.2. Diastereoselektive, Titanocen-vermittelte Addition von Allyl-Metallverbindungen an Aldehyde

Über die in Schema 5 dargestellte stereoselektive Addition chiraler Allyl- und Crotyl-Titanocene an Aldehyde berichtete Collins^[14]. Die Reaktion von **1** mit Propylmagnesiumchlorid und anschließender Zugabe von Allyl- und Crotylmagnesiumchlorid liefert die π -Allyltitan(III)-Komplexe **19** bzw. **20**. Diese reagieren mit Aldehyden unter C-C-Bindungsknüpfung zu den Homoallyl-Alkoxiden (Schema 5). Die Aufarbeitung mit HCl führt zur Protonierung des Alkoholates, und Sauerstoff oxidiert das Titanocenreagens zu **1**. So kann **1**, obwohl es in stöchiometrischen Mengen benötigt wird, aus der Reaktionsmischung zurückgewonnen und erneut eingesetzt werden.

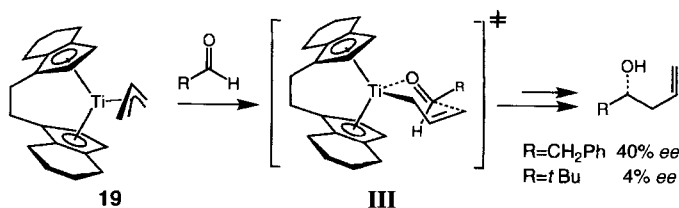


Während dieses Verfahren zur Addition von Allyl-Metallverbindungen mit exzellenter Diastereoselektivität (*anti:syn*-Verhältnis = 40:1) verläuft, erfolgt die C-C-Bindungsknüpfung bei Verwendung chiraler nichtracemischer Metallocene nur mit mäßiger Enantioselektivität. So liefert die Reaktion von Pivalinaldehyd mit dem Crotyl-Titanocen **20** ein Diastereomeren-Verhältnis von *anti:syn* = 36:1, das in 83% Ausbeute erhaltene Produkt hat jedoch nur eine Reinheit von 55% *ee*. Wie aus Schema 6 hervorgeht, deuten die Ergebnisse anderer Experimente mit **20** darauf hin, daß eine Verkleinerung des Aldehydsubstituenten zu einer Verminderung der Diastereo- und Enantioselektivität bei der Alkylierung mit sich bringt.

Die in Schema 6 gezeigten Übergangsstrukturen **I** und **II** wurden von Collins vorgeschlagen, um die beobachteten Trends der Stereoselektivität der Titan-katalysierten Addition von Allyl-Metallverbindungen an Aldehyde zu erklären. Danach verlaufen die Reaktionen über einen sechsgliedrigen, sesselartigen Übergangszustand^[15], wobei sowohl der Rest R des Aldehyds als auch die Methylgruppe am Allylsystem eine energetisch günstigere pseudo-äquatoriale Position einnehmen. Deshalb entstehen die *anti*-Diastereomere als Hauptprodukte (Schema 5 und 6). Dieser Mechanismusvorschlag liefert eine Erklärung für die erhöhten Diastereoselektivitäten, die bei Aldehyden mit sperrigen Alkylsubstituenten auftreten. Wegen der sterischen Hinderung zwischen dem Aldehyd und der Cyclohexylgruppe des Katalysators ist die Übergangsstruktur **II** ungünstiger. Es ist daher anzunehmen, daß die Allylmethylierung von Aldehyden mit **20** selektiv über die Übergangsstruktur **I** verläuft.

Es ist bemerkenswert, daß Reaktionen von Allyl- und Crotyl-Titanocen-Reagentien mit Aldehyden stereochemisch unterschiedlich verlaufen. So führt die Umsetzung von Aldehyden mit sperrigeren Alkylsubstituenten zu höherer relativer und absoluter Stereoselektion wenn das Crotyl-Metallocen **20** eingesetzt wird (Schema 6). Mit dem Allyl-Metallocen **19** hingegen liefern sterisch anspruchsvolle Aldehyde extrem schlechte Stereoselektivitäten (Schema 7). Allgemein läßt sich feststellen, daß Alkylierungen mit **20** herangezogen werden als die mit **19** (vgl. Schemata 6 und 7).

Die in Schema 6 und 7 gezeigten sesselförmigen Übergangsstrukturen wurden von Collins zur Erklärung der Diastereo- und Enantioselektivitäten bei Reaktionen der Titanocene **19**

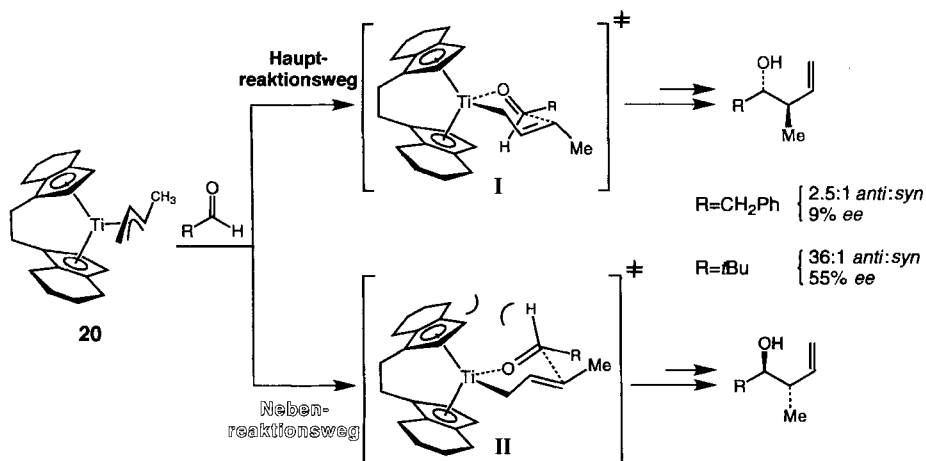


Schema 7. Addition von Aldehyden an einen Allyl-Metallkomplex nebst möglicher Übergangsstrukturen nach Collins.

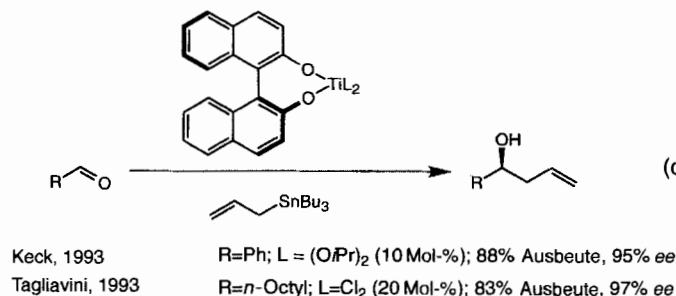
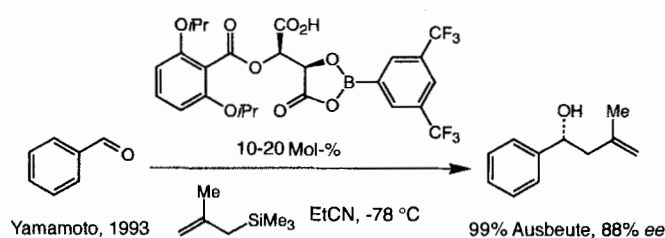
und **20** mit Aldehyden verwendet. Allerdings können sie nicht gut zur Erklärung des stereochemischen Verlaufs der mit **19** durchgeführten Alkylierungen herangezogen werden. Es ist plausibel, daß das Carbonylsauerstoffatom so an das Metallzentrum koordiniert, daß die Alkylgruppe R eine pseudo-äquatoriale Position einnimmt. So kann die Reaktion unter bevorzugter Bildung des *R*-konfigurierten Produktes über die Übergangsstruktur **III** (Schema 7) verlaufen. Dennoch ist nicht völlig klar, warum eine zunehmende Sperrigkeit des Aldehydes eine Verringerung der Stereoselektivität bewirken sollte.

Die beschriebenen, von chiralen Titanocenen vermittelten Allylierungsreaktionen sind trotz ihrer mäßigen Enantioselektivitäten von großer Bedeutung, weil es sich um hochdiastereoselektive C-C-Verknüpfungen handelt. Außerdem konnten einige Wechselwirkungen zwischen den Allyl-Metallverbindungen und verschiedenen Aldehyden aufgeklärt werden, was für zukünftige Entwicklungen auf diesem Gebiet äußerst hilfreich sein könnte. Weitere stereokontrollierte stöchiometrische Umsetzungen dieses Typs, die mit bemerkenswert hohen Enantioselektivitäten ablaufen, sind beschrieben worden. Als Beispiele seien die von Brown^[16], Mukaiyama^[17], Riediker^[18], Corey^[19], Hafner und Duthaler^[20], Roush^[21] und Hoffman^[22] beschriebenen Methoden zitiert^[23].

Erst kürzlich erschienen auch eindrucksvolle Berichte über Fortschritte auf dem Gebiet der katalytischen asymmetrischen Addition von Allyl-Metall- an Carbonylverbindungen. Wie die in Gleichung (b) und (c) angeführten Beispiele von Yamamoto^[24] bzw. Tagliavini^[25] zeigen, katalysieren chirale bor- und titanhaltige Lewis-Säuren C-C-Verknüpfungen, wobei hohe Ausbeuten und exzellente Enantioselektivitäten erzielt werden.

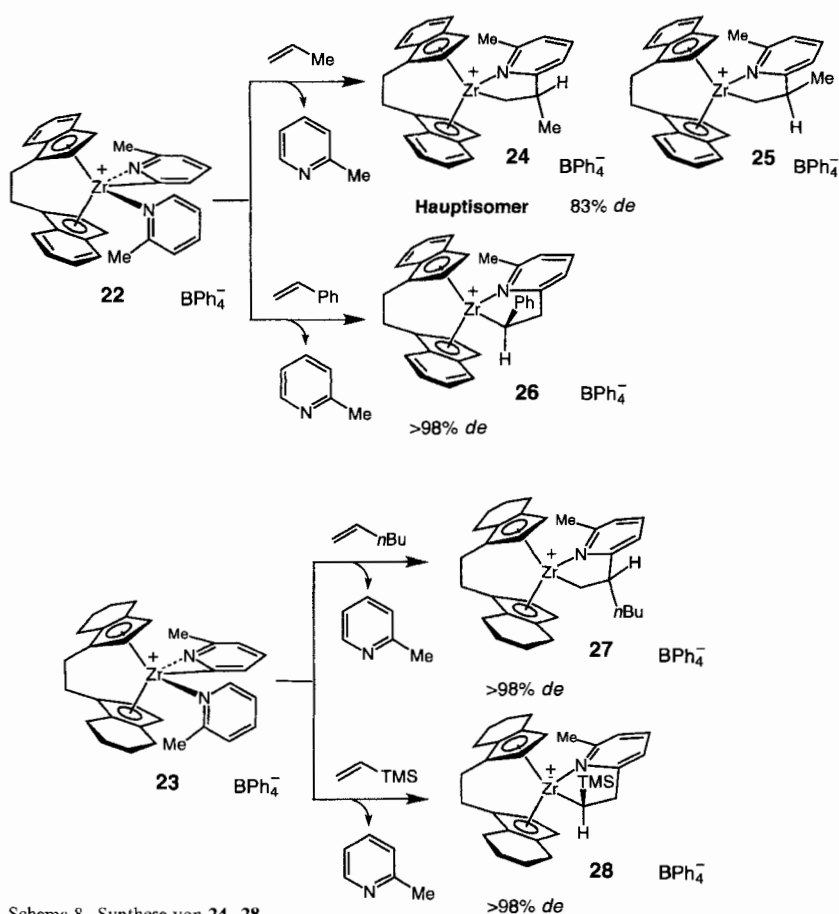


Schema 6. Addition von Aldehyden an einen Crotyl-Metallkomplex und mögliche Übergangsstrukturen nach Collins.



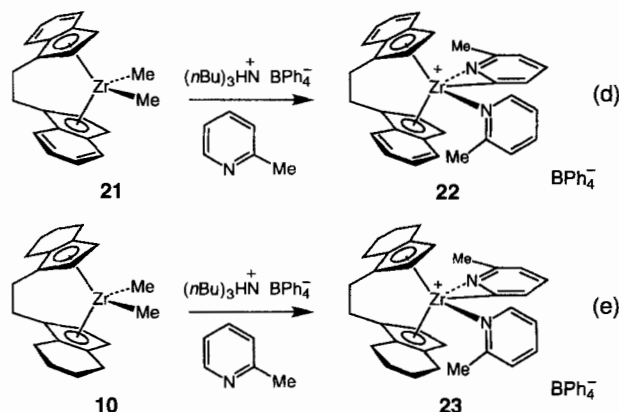
3.3. Stereoselektive Alken-Insertionsreaktionen mit kationischen Zirconocen-Komplexen

Kationische *ansa*-Zirconocen-Komplexe können die stereo-kontrollierte Polymerisation von Alkenen katalysieren (siehe Abschnitt 4.1.1), und Jordan berichtete kürzlich über die stereo-selektive Insertion einfacher Alkene sowohl an [(*ebi*)Zr(η^2 -pyrid-2-yl)] **22** als auch an [(*ebthi*)Zr(η^2 -pyrid-2-yl)] **23**^[26].



Schema 8. Synthese von **24**–**28**.

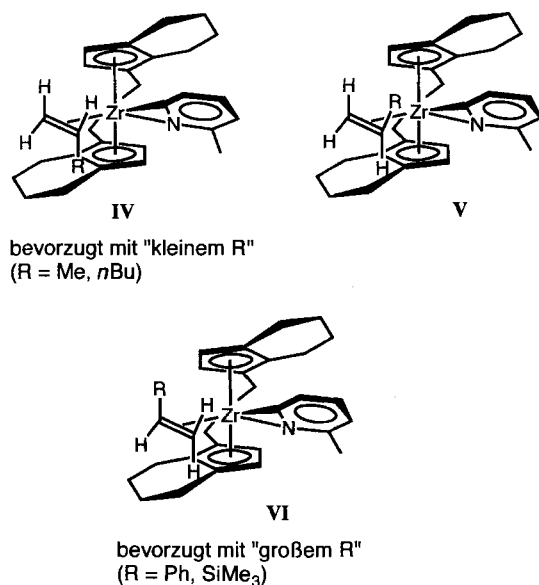
So zeigen die Gleichungen (d) und (e), daß die Reaktion von *rac*-(*ebi*)ZrMe₂ **21** und *rac*-(*ebthi*)ZrMe₂ **10** mit [(*n*Bu)₃HN](BPh₄) in Gegenwart von 2-Picolin den Komplex **22** bzw. **23** liefert (die ebenfalls zugänglichen B(C₆F₅)₃-Derivate sollen sogar noch bequemer handhabbar sein). Die Metallocene **22** und **23** liegen jeweils als Mischungen von Isomeren vor, bei



denen die σ -gebundenen Pyridinringe mit dem N-Atom nach innen und nach außen weisen. Sie gehen bei 23 °C rasch ineinander über.

Die Reaktion von **22** oder **23** mit Alkenen führt glatt unter Insertion zu den Azazirconacyclen. Diese entstehen mit unterschiedlichen, aber im allgemeinen hohen Diastereoselektivitäten, je nach Substituent am Alken. Dies wird in Schema 8 illustriert. Während die Umsetzung von Alkenen, die relativ kleine Substituenten tragen (Me oder *n*Bu), selektiv die Metallacyclopentane **24**, **25** und **27** liefert, erhält man bei der Umsetzung sterisch anspruchsvoller terminaler Alkene, z.B. Styrol oder Trimethylvinylsilan, mit hoher Selektivität die Produkte **26** und **28**.

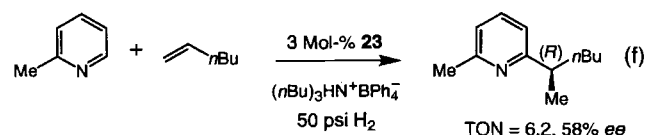
Diese Regio- und Stereoselektivitäten beruhen nach Jordan auf der Minimierung sterischer Wechselwirkungen zwischen dem Alkensubstituenten und dem Pyridylliganden. Schema 9 veranschaulicht drei geometrisch verschiedene Möglichkeiten der Insertion des Alkens in **25**, wobei der Pyridylligand stets verdreht ist, um ungünstige sterische Wechselwirkungen mit der chiralen *ebthi*-Gruppe zu vermeiden. Kleine Alkylsubstituenten bevorzugen eine Koordination mit der Struktur IV: Die Annäherung des Alkens an den [(*ebthi*)Zr]-Komplex erfolgt hier so, daß das niedriger substituierte C-Atom mit dem Zr-Zentrum die C-Zr-Bindung ausbildet, wobei die Pyridyl-Alken-Wechselwirkung zu einer Annäherung des Alkens in der gezeigten Weise führt (der Rest R zeigt in Richtung der Cyclohexylgruppe des chiralen Liganden). Bei V ist die sterische Hinderung zwischen dem Rest R und dem Pyridylliganden so groß, daß eine Annäherung energetisch sehr ungünstig



Schema 9. Olefin-Metallocenkomplexe bei der stereoselektiven Insertion terminaler Alkene in chirale Zirconocen-Pyridyl-Verbindungen nach Jordan.

wäre. Entsprechend wird bei größeren Substituenten als Methyl in *ortho*-Position des Pyridylliganden die Struktur **IV** noch stärker bevorzugt, da in **V** die stärkere Verdrillung des heterocyclischen Liganden – um der *ebthi*-Einheit auszuweichen – eine noch ungünstigere sterische Wechselwirkung zwischen dem *ortho*-H-Atom des Pyridylliganden und des Rests R des Alkens verursachen würde. Daraus ergibt sich, daß mit kleineren *ortho*-Substituenten die Selektivität abnimmt. Handelt es sich bei R um eine sperrige Gruppe, z.B. *t*-Butyl, so verursachen die sterischen Wechselwirkungen mit dem chiralen Liganden in **IV** ebenfalls eine Abnahme der Stereoselektivität. Sind Alkensubstituenten (z.B. Phenyl oder Trimethylsilyl) vorhanden, die eine negative, im Verlauf der C-Zr-Bindungsbildung^[27] auftretende Partialladung am benachbarten Kohlenstoff stabilisieren können, so verläuft die Reaktion bevorzugt über die Struktur **VI**. Während man also mit elektronischen Effekten die Umkehrung der Regioselektivität der Alken-Metallverknüpfung erklären kann, läßt sich in diesem Fall (**VI**) die bevorzugte Stereochemie auf sterische Effekte zwischen den großen Alkensubstituenten und der Cyclohexyleinheit der *ebthi*-Gruppe zurückführen.

Der nichtracemische kationische Komplex **23** konnte, wie in Gleichung (f) gezeigt, für katalytische asymmetrische C-C-Ver-



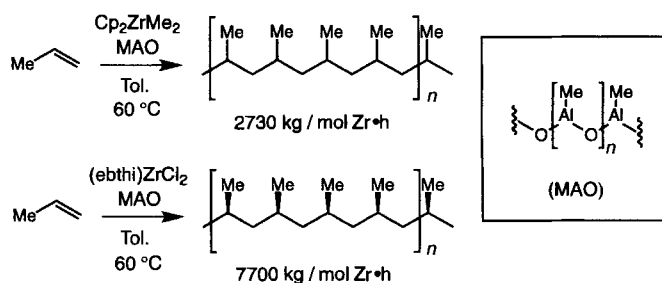
knüpfungen genutzt werden. Kationische Metallocenkomplexe könnten daher künftig auch für weitere katalytische enantioselektive Reaktionen verwendet werden.

4. *ansa*-Metallocen-vermittelte katalytische Reaktionen

4.1. Katalytische asymmetrische C-C-Verknüpfungen

4.1.1. Asymmetrische Propen-Polymerisation

ansa-Metallocene wurden ursprünglich von Ewen und Mitarbeitern genutzt, um die Taktizität der Polymerisation von Propen und Buten zu kontrollieren. Es konnte gezeigt werden, daß mit den Titan-Komplexen **5** und **6** (siehe Schema 1) Produktgemische isotaktischer und ataktischer Polymere entstehen^[28]. Kaminsky und Brintzinger berichteten 1985, daß [Cp₂ZrMe₂] die Bildung überwiegend ataktischer Polymerstrukturen bewirkt, wenn Methylalumoxan (MAO) zur Katalysatoraktivierung eingesetzt wird (Schema 10)^[3c]. Im Gegensatz dazu wer-

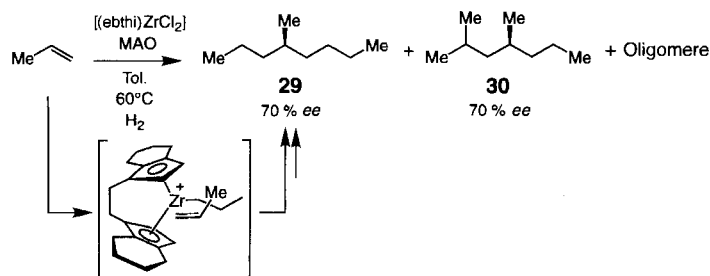


Schema 10. Propen wird mit [(*ebthi*)ZrCl₂] schneller polymerisiert als mit dem Originalkatalysator [Cp₂ZrMe₂]. Tol. = Toluol. Das obere Polymer ist ataktisch, das untere zu 91 % isotaktisch.

den Polymere mit 91 % Isotaktizität und einer durchschnittlichen Zahl von 60 Monomereinheiten in jeder isotaktischen Sequenz erhalten, wenn [(*ebthi*)ZrCl₂] als Katalysator verwendet wird. Die Aktivität des verbrückten Metallocen-Katalysators erwies sich als bemerkenswert hoch: 7700 kg Polypropylen pro Stunde lassen sich mit einem Mol des Zirconocens produzieren; dies bedeutet, daß näherungsweise 180 000 Propenininsertionen pro Katalysatormolekül und Stunde ablaufen.

Da isotaktische Polymere keine inhärente Chiralität der Hauptkette aufweisen, hat man sich bemüht, den stereochemischen Verlauf zumindest bei Oligomerisationsreaktionen zu kontrollieren. Oligomere entstehen, wenn der Kettenabbruch gegenüber der Kettenfortpflanzung bevorzugt abläuft^[29]; dies wurde kürzlich diskutiert^[29b]. Eine Methode, den Kettenabbruch zu begünstigen, besteht darin, die Polymerisation in Gegenwart gasförmigen Wasserstoffs durchzuführen. Man kann davon ausgehen, daß durch die Hydrierung der intermediär auftretenden Alkylmetallspezies das Kettenwachstum auf der Stufe der Oligomere effektiv inhibiert wird, was zu vollständig gesättigten Produkten und dem entsprechenden Metallhydrid führt^[30]. Es ist jedoch auch denkbar, daß durch den Zusatz von Wasserstoff die relative Geschwindigkeit der Hydrierung gegenüber dem Kettenwachstum gesteigert wird. Wird die Reaktion bei geringeren Alkenkonzentrationen durchgeführt, kann auch die β -Hydrideliminierung mit der Kettenfortpflanzung konkurrieren und ebenfalls zu den gewünschten kürzeren Polymeren führen^[31]. Tatsächlich wurden beide Möglichkeiten bei Versuchen angewandt, optisch reine organische Verbindungen durch *ansa*-Zirconocen-Katalyse herzustellen.

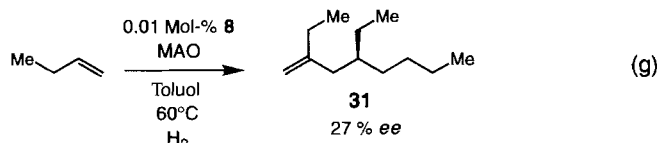
Pino und Mitarbeiter konnten zeigen, daß sich Propen-Oligomere (z. B. **29**) mit mäßiger Enantioselektivität herstellen lassen, wenn man die Polymerisation in Gegenwart von Wasserstoff mit [(ebthi)ZrCl₂]/MAO als Katalysator ausführt^[32] (Schema 11).



Schema 11. Synthese von **29** und **30**. Tol. = Toluol.

Obwohl bei einer Reaktion nach dem oben beschriebenen Prozeß **29** nur etwa 0.5 Gewichtsprozent des gesamten Reaktionsproduktes ausmacht, handelt es sich dabei um eine signifikante Menge, da zur Herstellung dieser Menge 64 000 Propenininsertionen pro Katalysatormolekül ablaufen. Und obwohl es sich bei der Mehrzahl (ungefähr 80 %) der Reaktionsprodukte um höhermolekulare Polymere handelt, zeigen bemerkenswerterweise auch einige von diesen (z. B. **30**) eine beträchtliche optische Aktivität.

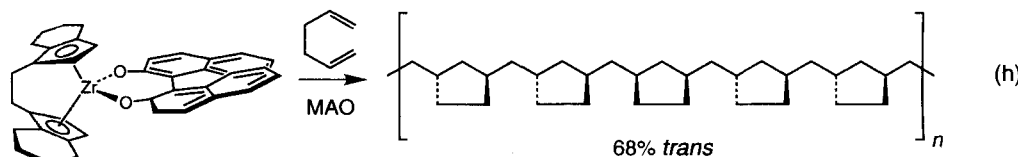
Wie bereits erwähnt, besteht eine alternative Methode zur Herstellung von Oligomeren darin, die Alkenkonzentration während der Polymerisationsreaktion herabzusetzen, wodurch das Kettenwachstum gegenüber der β -H-Eliminierung verlangsamt wird. Kaminsky und Mitarbeiter fanden, daß die Polymerisation von Buten bei niedrigen Substratkonzentrationen zu den gewünschten Polymeren mit niedrigem Molekulargewicht (z. B. **31**) führt^[31], allerdings mit nur geringer asymmetrischer Induktion [Gl. (g)]. Ungeachtet dessen besteht das Reaktions-



produkt zu einem hohen Prozentsatz (ungefähr 18 Gewichtsprozent) aus kleinen Oligomeren, und man benötigt nur eine geringe Katalysatormenge (0.01 % bezogen auf Buten) für einen effizienten Reaktionsverlauf.

4.1.2. Asymmetrische Cyclopolymerisation von Dienen

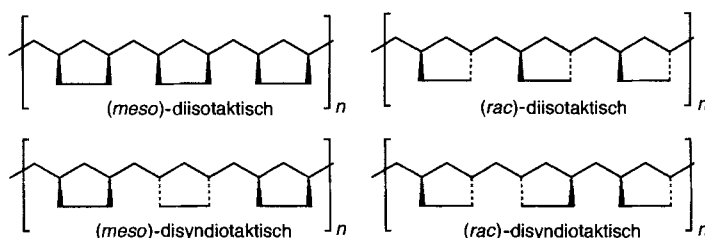
Im Gegensatz zur Polymerisation terminaler Alkene liefert die Cyclopolymerisation, die kürzlich von Waymouth und Coates entwickelt wurde, isotaktische Polymere, deren Hauptketten chiral sind^[33]. Die in Schema 12 skizzierte Cyclopolymerisation von 1,5-Hexadien beginnt mit der Insertion einer der Doppelbindungen des Diens in die Metall-Kohlenstoff-Bindung des wachsenden Polymers. Die Insertion der



Schema 12. P = Polymer.

zweiten Doppelbindung führt zur Cyclisierung des Monomers unter Ausbildung des um einen fünfgliedrigen Kohlenstoffring verlängerten Polymers; weitere Insertionsschritte setzen das Kettenwachstum fort.

Es ist bemerkenswert, daß von den vier Typen von Polymeren, die entstehen können, nur das (*rac*)-diisotaktische Produkt chiral ist, was an der Stereochemie der Hauptketten liegt (Schema 13). Die anderen drei enthalten Spiegelebenen innerhalb der repetitiven Untereinheiten, aus denen sich das Polymer aufbaut.



Schema 13. Mögliche stereoisomere Produkte der Cyclopolymerisation von 1,5-Hexadien.

Frühe Untersuchungen mit dem racemischen *ansa*-Metallocen **9** zeigten, daß als Hauptprodukt der Cyclopolymerisation von 1,5-Hexadien das chirale (*rac*)-diisotaktische Polymer entsteht^[34a], wobei 68 % der Ringe im Produkt eine *trans*-Konfiguration aufweisen. Ferner konnte gezeigt werden, daß Enantioeren-angereicherte Metallocen-Katalysatoren optisch aktive Polymere liefern. Mit **9** als Katalysator erhält man ein Polymer mit einem molaren Drehwert (pro Monomereinheit) $[\alpha]_{405}^{28}$ von + 50.1 ($c = 7.8$ in CHCl₃) [Gl. (h)]. Waymouth und Coates schlußfolgerten, daß die isotaktischen Polymere als Hauptprodukte der Cyclopolymerisation entstehen. Obwohl die Polymerstruktur *cis*-konfigurierte Ringe aufweist, ist die molare optische Drehung (pro Monomereinheit) interessanterweise beträchtlich höher als die der Modellverbindung *trans*-(1*R*-3*R*)-1,3-Dimethylcyclopentan. Die Wissenschaftler aus Stanford postulierten daher, daß das Polymer in Lösung Konformationen annimmt, die zu der beobachteten optischen Drehung beitragen.

4.1.2.1. Vergleich mit verwandten enantioselektiven Katalyseverfahren

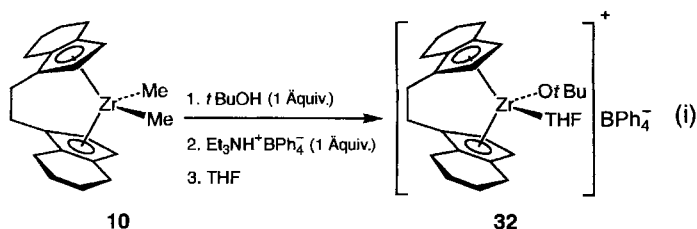
Stereospezifische Alken-Polymerisationsreaktionen, die durch chirale Metallocene katalysiert werden, waren wegen ihrer enor-

men Bedeutung in letzter Zeit Gegenstand einiger Übersichtsartikel von Brintzinger, Fischer, Mulhaupt, Rieger und Waymouth. Neben den enantioselektiven Methoden von Natta und Farina zur Polymerisation von Pentadienen^[34] und Benzofuranen^[35], kann man mit diesen homogenen Katalysatoren hoehenantioselektive Polymerisationen und Cyclopolymerisationen durchführen^[36]. Noch wichtiger aber ist, daß die chiralen

Metallocen-Katalysatoren einzigartige Möglichkeiten für die Erfindung neuer Verfahren eröffnen; da die oben diskutierten Polymerisationen jeweils durch einzelne wohldefinierte Metallkomplexe katalysiert werden, deren Koordinationssphäre man recht gut versteht. Das heißt: Durch die chiralen Metallocene wurde der Anwendungsbereich und die Vielseitigkeit der gut verfügbaren Polymere enorm erweitert. Trotzdem sind die oben zusammengefaßten Studien die ersten in einer Reihe von anderen wichtigen Beiträgen auf dem Gebiet der enantioselektiven metallkatalysierten Polymerisationen.

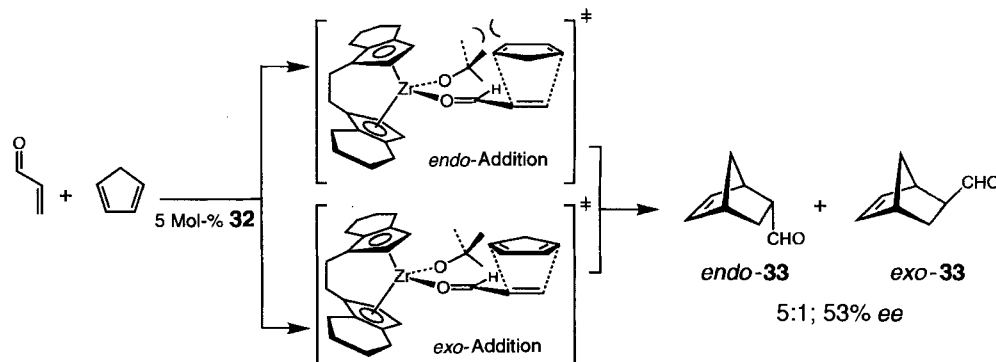
4.1.3. Asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen

Collins und Mitarbeiter führten Untersuchungen über enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen durch, bei denen das *ansa*-Metallocen **32** als chiraler Katalysator eingesetzt wurde^[37]. Es wurden gute Ausbeuten (ca. 90 %), aber nur mäßige Stereoselektivitäten (26–52 % *ee*) erzielt. Collins Untersuchungen lieferten wichtige Informationen zum Mechanismus, die für die Entwicklung selektiverer chiraler Katalysatoren auf Metallocenbasis hilfreich sein sollten. Bei dem eingesetzten Katalysator handelt es sich um den kationischen Komplex [(*ebthi*)Zr(O-*t*Bu)(thf)]⁺ **32**, der durch Reaktion von **10**^[38] mit einem Äquivalent *t*-Butylalkohol und nachfolgender Protonierung mit einem Äquivalent [Et₃NH](BPh₄) hergestellt wird [Gl. (i)]. **32**



dient als Katalysator für die [4 + 2]-Cycloaddition von Acrylsäure- und Acrolein-Derivaten mit Cyclopentadien.

Die Reaktion von Acrolein und Cyclopentadien führt in Gegenwart von 5 Mol-% **32** in 93 % Ausbeute und 53 % *ee* zu einem 5:1-Gemisch von *endo*- und *exo*-Isomeren von **33** (Schema 14). ¹H-NMR-Experimente deuten darauf hin, daß die bevorzugte Orientierung des Acroleinliganden am chiralen Metallocen die in Schema 14 abgebildet ist. Nach einem Vorschlag

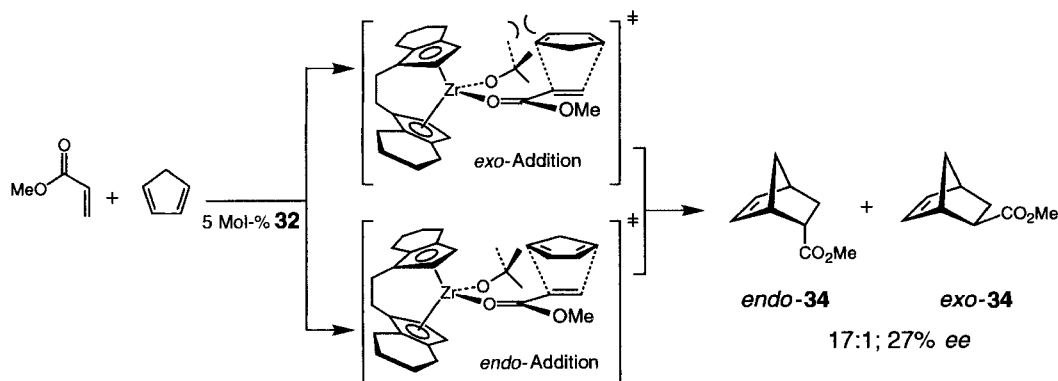


Schema 14. Stereoselektive [(*ebthi*)Zr]-katalysierte [4 + 2]-Cycloaddition und deren Übergangsstrukturen nach Collins.

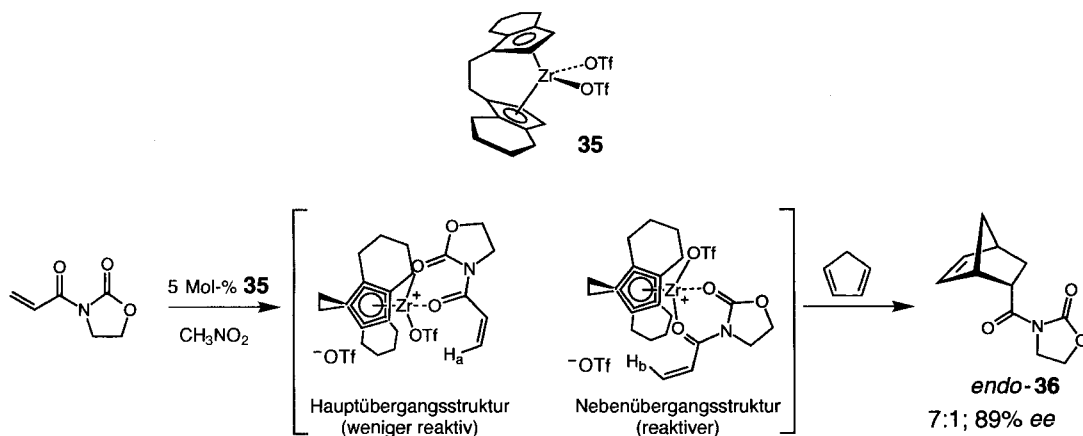
von Collins koordiniert Acrolein so an den chiralen Zirconocen-Komplex, daß die Vinylgruppe vom sperrigen Alkoxidrest abgewandt ist, um sterischen Hinderungen auszuweichen. Es scheint plausibel, daß die *endo*-Annäherung des Cyclopentadiens zu ungünstigen Wechselwirkungen des Diens mit dem *tert*-Butoxyliganden führt (Schema 14); was sich auch in der mäßigen Stereoselektivität (*endo:exo* = 5:1) widerspiegelt. An Molekülmodellen wird deutlich, daß es weder einen absoluten noch einen relativen signifikanten sterischen Einfluß des chiralen Liganden auf den stereochemischen Verlauf der Cycloaddition geben wird; die beobachtete geringe Enantioselektivität (53 % *ee*) kann daher als Ergebnis einer mangelhaften asymmetrischen Induktion durch die chirale *ebthi*-Einheit interpretiert werden^[39].

Wenn Acrylsäuremethylester als Dienophil eingesetzt wird (Schema 15), verlaufen die Cycloadditionen weniger enantioselektiv (23 % *ee* im Vergleich zu 53 % *ee* mit Acrolein; verglichen mit **33** weist das Hauptprodukt **34** eine entgegengesetzte absolute Konfiguration auf), dafür aber mit einer deutlich höheren Diastereoselektivität (*endo:exo* = 17:1). Wie bei der Reaktion mit Acrolein scheint die Bildung des *endo*-Isomers dadurch begünstigt zu werden, daß in dem zum *exo*-Isomer führenden Übergangszustand eine energetisch ungünstige Wechselwirkung des Diens mit dem metallgebundenen *tert*-Butoxyliganden auftreten sollte. Die höhere *endo*-Selektivität läßt sich zumindest teilweise darauf zurückführen, daß das π -Elektronensystem des Dienophils in Richtung des *tert*-Butoxyliganden weist und so der sterische Einfluß des sperrigen Substituenten stärker zum Tragen kommt (Schema 15). Die von Collins und Mitarbeitern vorgeschlagenen Übergangsstrukturen (Schema 15) basieren auf früheren Arbeiten über die Stereochemie der Reaktion von Lewis-Säuren mit Carbonsäureestern^[40].

Erst kürzlich berichteten Collins und Mitarbeiter über eine hoehenantioselektive katalytische Diels-Alder-Reaktion, bei der Zirconocen- und Titanocen-bis(triflat)-Komplexe als Katalysatoren eingesetzt wurden^[41]. Besonders bemerkenswert ist der Einfluß der Lösungsmittelpolarität auf die Enantioselektivitäten. Zum Beispiel liefert die in Schema 16 gezeigte Reaktion mit dem Katalysator **35** das *endo*-Produkt **36** mit 30 % *ee* (*endo:exo* = 30:1; 88 % Ausbeute) in Dichlormethan (1 Mol-% Katalysator), während mit Nitromethan als Lösungsmittel (5 Mol-% Katalysator) die Enantioselektivität auf 89 % *ee* steigt (*endo:exo* = 7:1; 85 % Ausbeute). Detaillierte ¹H- und ¹⁹F-NMR-spektroskopische Untersuchungen weisen ferner darauf hin, daß in beiden Lösungen Gemische von Metallocen-Dieno-



Schema 15. Stereoselektive [(ebthi)Zr]-katalysierte [4 + 2]-Cycloaddition und deren Übergangsstrukturen nach Collins.



Schema 16. Stereoselektive [(ebthi)Zr(OTf)₂]-katalysierte [4 + 2]-Cycloaddition und deren Übergangsstrukturen nach Collins.

phil-Komplexen vorliegen (ca. 6:1 in CH_2Cl_2 und ca. 2:1 in CH_3NO_2 ; siehe Schema 16). Es ist wahrscheinlich, daß der in niedrigerer Konzentration vorliegende Komplex der reaktivere ist und zu dem Hauptenantiomer reagiert. NOE-Experimente führten zu einer 5%igen Verstärkung der Signale der Protonen des nächstliegenden Cp-Rings, wenn mit der Resonanzfrequenz des Protons H_b des in geringerer Konzentration vorliegenden Komplexes eingestrahlt wurde. Keinerlei Verstärkungen traten beim Einstrahlen mit der Resonanzfrequenz des Protons H_a der Hauptübergangsstruktur auf.

Diese neuen Ergebnisse belegen erstmalig, daß chirale Metallocen-Lewis-Säuren [4 + 2]-Cycloadditionen katalysieren, wobei sehr gute enantiofaciale Selektivitäten erhalten werden. Vielleicht noch wichtiger ist, daß die Ergebnisse der NMR-Untersuchungen und das Verständnis der starken Lösungsmittelleffekte die Entwicklung verbesserter chiraler Metallocen-Katalysatoren erleichtern sollten.

4.1.3.1. Vergleich mit verwandten enantioselektiven Prozessen

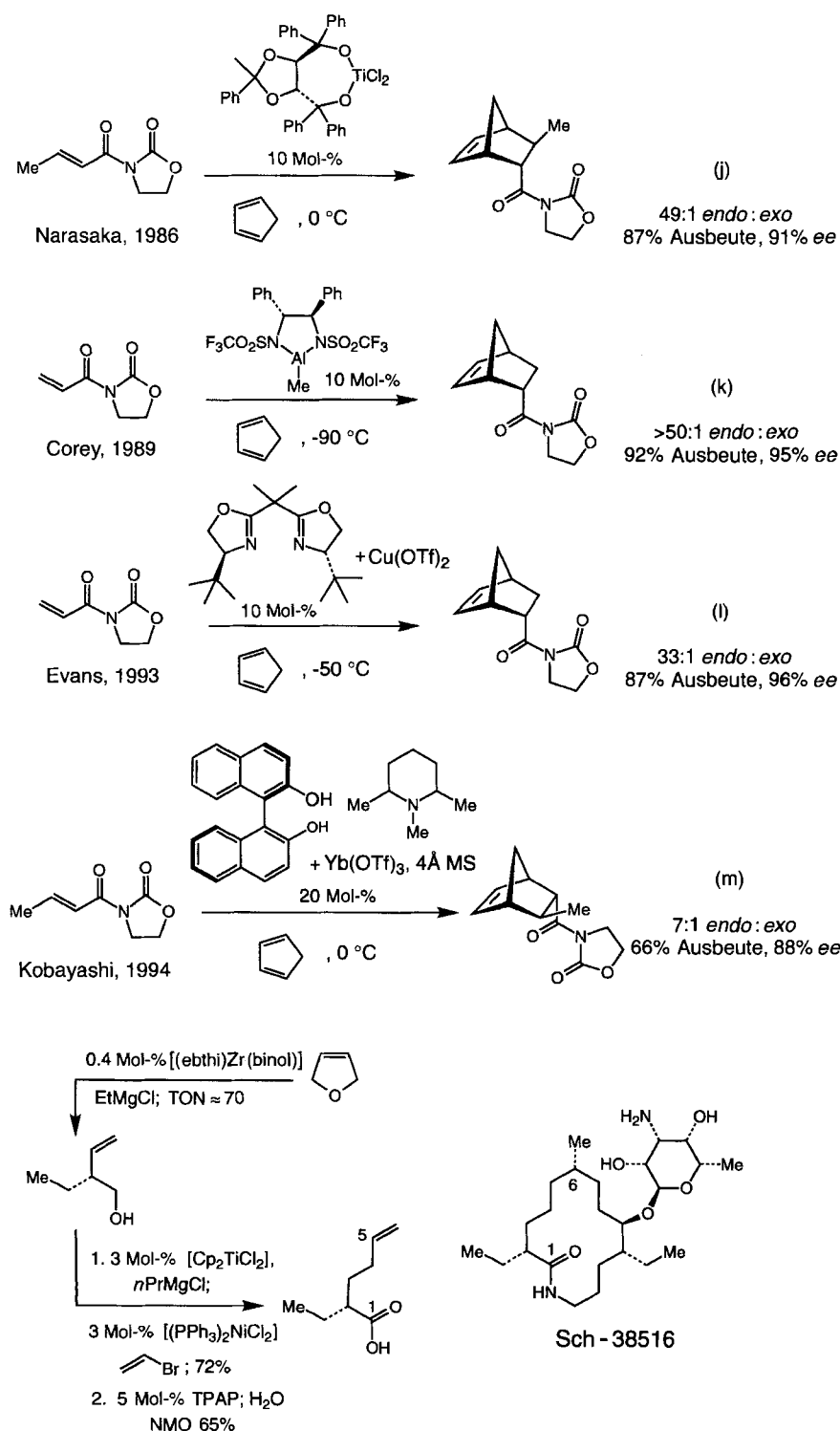
Die beschriebenen Titanocen- und Zirconocen-katalysierten Cycloadditionen eröffnen neue Möglichkeiten zur enantioselektiven C-C-Verknüpfung. Auch die Funktionsweise der verwendeten Katalysatoren wird zusehends besser verstanden. Dennoch ist mit anderen Katalysatorsystemen im allgemeinen eine selektivere Durchführung dieser und anderer ähnlicher Reaktionen möglich^[42]. Über asymmetrische Cycloadditionen, bei denen, ähnlich wie in Collins Arbeit, Oxazolidine als Dienophile dienen, wurde mehrfach berichtet. Beispielsweise publizierten

Narasaka [Gl. (j)]^[43], Corey [Gl. (k)]^[44], Evans [Gl. (l)]^[45] und Kobayashi [Gl. (m)]^[46] Systeme, bei denen die relative und absolute Stereoselektivität ähnlich, oftmals sogar höher ist. Wie die in Lit.^[42] zitierten Arbeiten ferner belegen, sind asymmetrische katalytische [4 + 2]-Cycloadditionen auch weiterhin Forschungsgegenstand vieler Arbeitsgruppen – eine Tatsache, die die Bedeutung dieser C-C-Verknüpfungen widerspiegelt. Es sollte jedoch angemerkt werden, daß die enantioselektive Diels-Alder-Reaktion noch längst nicht für alle Diene und Dienophile verwendet werden kann. Die in der Literatur beschriebenen hohen Enantioselektivitäten sind zwar beeindruckend, gelten allerdings nur für eine spezielle, relativ kleine Gruppe hochreaktiver Diene und Dienophile^[47]. In Anbetracht der Bedeutung von [4 + 2]-Cycloadditionen kann erwartet werden, daß die Forschung auf diesem Gebiet noch wichtige Ergebnisse liefern wird.

4.1.4. Asymmetrische Carbomagnesierungen

4.1.4.1. Asymmetrische Synthese via katalytische Carbomagnesierung

Arbeiten aus unserem Laboratorium über die Zirconocen-katalysierte Carbomagnesierung als attraktive Methode zur selektiven C-C-Verknüpfung führten zur Entwicklung katalytischer Prozesse, die die Herstellung synthetisch wertvoller Produkte bei Raumtemperatur mit exzellenter Enantiomerenreinheit erlauben. Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, gelingt die asymmetrische Ethylmagnesierung fünf-, sechs- und siebengliedriger ungesättigter Heterocyclen glatt in Gegenwart von 2.5–10 Mol-% der



Schema 17. Anwendung der Zirkoniumkomplex-katalysierten Ethylmagnesierung in der enantio-selektiven Synthese des Aglycons des Macrolactams Sch-38516.

nichtracemischen Komplexe [(ebthi)ZrCl₂] oder [(ebthi)Zr(binol)] mit EtMgCl als Alkylierungsreagens^[48].

Da die Geschwindigkeit, mit der die terminalen Olefinfunktionen der Reaktionsprodukte ethylmagnesiert werden, recht langsam ist, lassen sich die ungesättigten Alkohole und Amine in hoher Ausbeute isolieren (die zweite Alkylierung ist nicht immer stereoselektiv). Die katalytische asymmetrische Carbomagnesierung erlaubt so die Herstellung von Produkten, die

Tabelle 2. Zirkoniumkomplex-katalysierte enantio-selektive Ethylmagnesierung ungesättigter Heterocyklen [a].

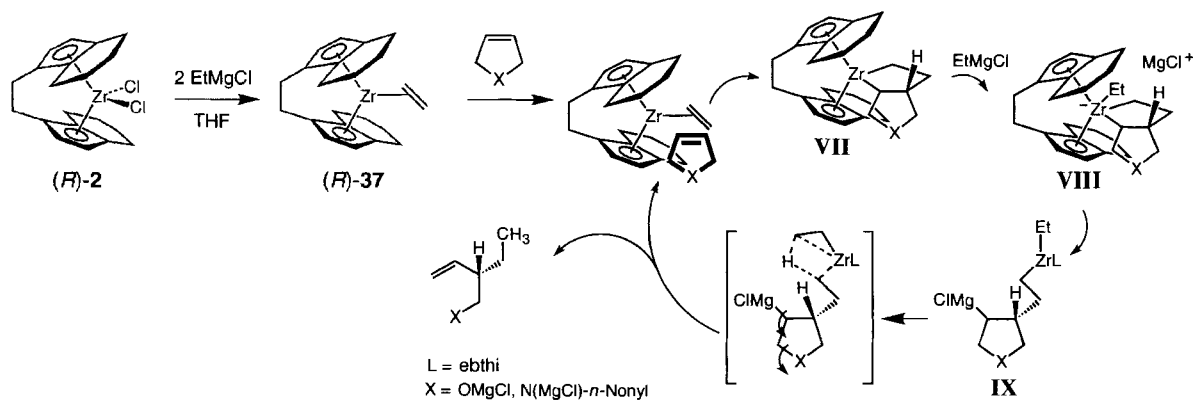
Nr.	Substrat	Produkt	<i>ee</i> [%]	Ausbeute [%]
1			> 97	65
2			> 95	75
3			95	73
4			92	75

[a] 10 Mol-% Kat. (R)-2, 5.0 Äquiv. EtMgCl, THF, 22 °C, 6–12 h. Nr. 1: 2.5 Mol-% Kat.

sowohl eine Olefin- als auch eine Hydroxy- oder Aminofunktion tragen, also funktionelle Gruppen, die für eine Vielzahl weiterführender Derivatisierungen bestens geeignet sind.

So haben wir kürzlich die in Tabelle 2 (Nr. 1) gezeigte stereoselektive Ethylmagnesierung als Schlüsselschritt einer Synthese des Aglycons des fungiziden Macrolactams Sch-38516 genutzt^[49]. Wie in Schema 17 dargestellt, führt die weitere Funktionalisierung des aus der Zr-katalysierten Ethylmagnesierung hervorgehenden Produkte über drei sukzessive katalytische Reaktionen zu dem benötigten Carbonsäure-Synthons mit > 99% *ee*. Dieser Syntheseweg unterstreicht die Nützlichkeit der Zirkonium-katalysierten Carbomagnesierung: Das Reaktionsprodukt, kann, da es eine Alken- und eine Alkoholfunktion aufweist, leicht in eine Vielzahl nichtracemischer Folgeprodukte überführt werden.

Der Katalysezyklus, den wir zur Erklärung der enantio-selektiven Ethylmagnesierung vorgeschlagen haben, ist in Schema 18 abgebildet. Am Beginn der asymmetrischen Carbomagnesierung steht der chirale Zirconocen-Ethylenkomplex (R)-37, der durch die Reaktion von (R)-2 mit EtMgCl erzeugt wird^[50]. Die Kupplung des Alkens mit (R)-37 führt zur Bildung der Zirconacyclopentan-Zwischenstufe VII. Diese reagiert mit EtMgCl zu VIII und durch einen Zr-Mg-Ligandenaustausch weiter zu IX. Durch nachfolgende β-H-Eliminierung und intramolekulare Magnesium-Alkoxid-Eliminierung wird dann das Carbomagnesierungsprodukt freigesetzt und das Intermediat (R)-37 regeneriert.



Schema 18. Katalysezyklus der Zirkoniumkomplex-katalysierten Ethylmagnesierung ungesättigter Heterocyclen nach Hoveyda.

Tabelle 3. Zirkoniumkomplex-katalysierte Carbomagnesierung ungesättigter Heterocyclen mit längerketigen Alkylmagnesiumchloriden [a].

Nr.	Substrat	Hauptprodukt(e)	<i>T</i> [°C]	RMgCl	Regioselektivität	<i>ee</i> [%]	Diastereoselektivität
1		 38 39	22	<i>n</i> PrMgCl	2:1	99 (38), 99 (39)	—
2		 38	70	<i>n</i> PrMgCl	20:1	94 (38)	—
3		 38	22	<i>n</i> PrMgCl	> 25:1	98	—
4		 40 41	22	<i>n</i> BuMgCl	2:1	> 99 (40), > 99 (41)	15:1
5		 40	70	<i>n</i> BuMgCl	15:1	90 (40)	13:1
6		 38	22	<i>n</i> BuMgCl	> 25:1	> 95	> 25:1

[a] 5 Äquiv. RMgCl, 10 Mol-% Kat. (*R*)-**2**, 16 h. Alle Ausbeuten 35–40% nach Chromatographie an Silicagel.

Ein wichtiger Aspekt der Carbomagnesierung sechsgliedriger und größerer Heterocyclen besteht darin, daß die Bildung solcher Metallacyclopentan-Zwischenstufen bevorzugt stattfindet, aus denen Produkte mit einer C-Zr-Bindung in α -Position zur Heterocyclen-C-X-Bindung hervorgehen. Ob die Regioselektivität der Bildung der Zirconacyclen kinetisch unselektiv und rasch reversibel ist und nur ein Regioisomer im Katalysezyklus aktiv ist oder ob die Bildung der Metallacyclen kinetisch kontrolliert erfolgt (Stabilisierung der Elektronendichte bei der Knüpfung der C-Zr-Bindung in Nachbarschaft zur C-X-Bindung)^[27], wurde nicht exakt bestimmt. Die Regioselektivität, mit der die Zirconacyclopentan-Intermediate gebildet werden, ist entscheidend für die [(ebthi)Zr]-katalysierte kinetische Enantiomerentrennung heterocyclischer Alkene.

Es ist einleuchtend, daß die erhaltenen Enantioselektivitäten von einer Minimierung ungünstiger sterischer Wechselwirkungen und Torsionsspannungen in dem aus **37** und dem heterocyclischen Substrat gebildeten Komplex, herrühren (Schema 18). Die in Abbildung 1 (rechts) gezeigte alternative Additionsweise würde zu beträchtlichen sterischen Hinderungen zwischen den

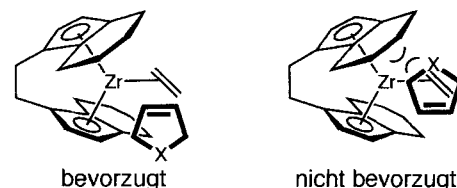


Abb. 1. Bevorzugte und nicht bevorzugte Koordinationsmöglichkeiten des Alkens vor der Insertion bei der Carbomagnesierung.

Alkensubstituenten und der Cyclohexylgruppe des chiralen Liganden führen^[51]. Dies erklärt, daß Reaktionen einfacher terminaler Olefine unter sonst gleichen Bedingungen nur wenig oder gar nicht enantioselektiv verlaufen. Dies läßt sich wahrscheinlich darauf zurückführen, daß in Abwesenheit des Alkenylsubstituenten am Zirkonium-gebundenen Kohlenstoffatom des Alkens in **VII** die zuvor erwähnten sterischen Wechselwirkungen an Bedeutung verlieren und das Alken wahllos über die beiden, in Abbildung 1 gezeigten Übergangsstrukturen reagieren kann.

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, verlaufen Reaktionen unter Verwendung höherer Magnesiumalkyle (z.B. *n*PrMgCl und

*n*BuMgCl) zwar mit geringeren Ausbeuten (35–40%), aber mit ähnlich hohen Enantioselektivitäten (> 90% *ee*). Im Zusammenhang mit den in Tabelle 3 enthaltenen Daten verdienen zwei Punkte noch einen besonderen Kommentar: 1) Bei Verwendung von 2,5-Dihydrofuran als Substrat erhält man bei 22 °C eine Mischung verzweigter (**38** und **40**) sowie *n*-Alkylprodukte (**39** und **41**), während bei 70 °C die verzweigten Verbindungen **38** und **40** stark dominieren. Im Gegensatz dazu verlaufen die Reaktionen des sechsgliedrigen Heterocyclus bereits bei 22 °C mit hoher Selektivität (Tabelle 3, Nr. 3 und 6). 2) Mit *n*BuMgCl als Alkylierungsmittel treten zusätzlich hohe Diastereoselektivitäten auf (Nr. 6).

Aus diesen Ergebnissen lassen sich wichtige Schlüsse zur Erklärung des Mechanismus ziehen. Wie in den Gleichungen (o) bis (q) gezeigt ist, tritt bei der Analyse der aus längererkettigen

anti-**42** versus *syn*-**42**) ausschließen; es ist lediglich einer der diastereomeren Metallocen-Alkenkomplexe – das *syn*-Isomer – reaktiver. Wir konnten ferner zeigen, daß die Zirconacyclopentan-Zwischenstufe (**VII** in Schema 18) nicht spontan zum Zirconocenoalkoxid eliminiert; ein Zr-Mg-Ligandaustausch ist wahrscheinlich die Voraussetzung für die Alkoxid-Eliminierung und die Bildung der terminalen Alkene.

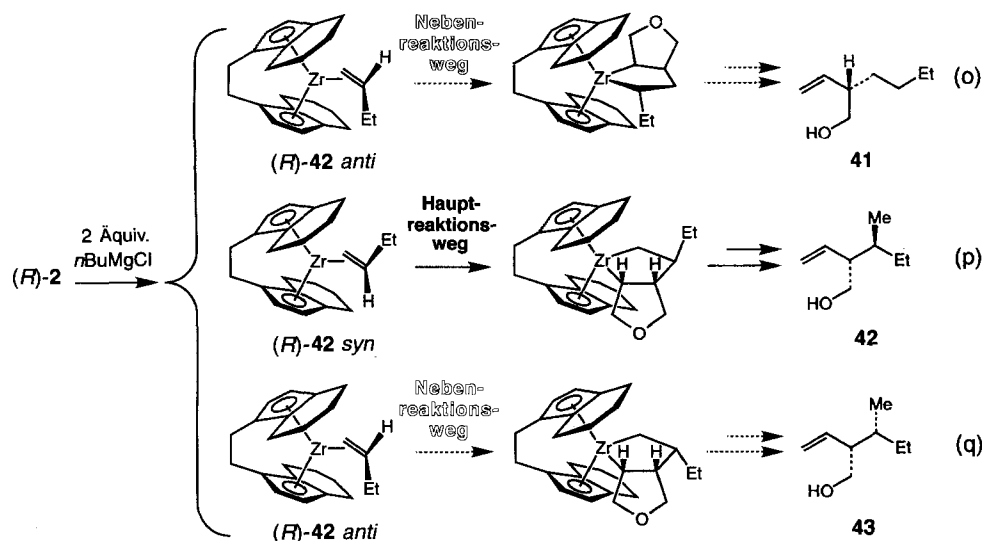
4.1.4.2. Kinetische Enantiomerentrennung durch katalytische Carbomagnesierung

Die hohen Enantioselektivitäten der asymmetrischen katalytischen Carbomagnesierungsreaktionen (Tabellen 2 und 3) beruhen auf hochorganisierten Wechselwirkungen der [(*eb*thi)Zr]-Alkenkomplexe mit den heterocyclischen Alkensubstraten. Es

ist daher anzunehmen, daß beim Einsatz chiraler partiell gesättigter Pyrane oder Furane das vorhandene Chiralitätszentrum unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten bedingt, so daß nach ungefähr 50% Umsatz ein Enantiomer des chiralen Alkens in hoher Enantiomerenreinheit zurückgewonnen werden kann. Die Betrachtung von Molekülmodellen legt nahe, daß die Addition eines in 2-Position substituierten 5,6-Dihydropyrans über die Übergangsstruktur **X** wesentlich leichter erfolgen sollte als über die Strukturen **XI** und **XII**, da in den beiden letzteren ungünstige sterische Wechselwirkungen

zwischen dem [(*eb*thi)Zr]-Komplex und dem Alken zu einer signifikanten Destabilisierung des Katalysator-Substrat-Komplexes führen sollten.

Tabelle 4 ist zu entnehmen, daß die kinetische Enantiomerentrennung einiger Dihydropyrane in Gegenwart katalytischer Mengen von (*R*)-**2** gut gelingt, wodurch synthetisch wertvolle Heterocyclusen in exzellenter Enantiomerenreinheit verfügbar werden^[53]. Einige wichtige Aspekte im Zusammenhang mit der katalytischen kinetischen Enantiomerentrennung von Dihydropyranen sind besonders bemerkenswert: 1) Reaktionen bei erhöhten Temperaturen (70 °C) führen im Vergleich zu den bei 22 °C durchgeführten zu einer wesentlich höheren Enantiomerenreinheit des nicht umgesetzten Ausgangsmaterials. Wenn



Alkyl-Grignardverbindungen erhaltenen Zirconocen-Alkenkomplexe folgendes zu Tage: 1) Die Übergangsmetall-Alkenkomplexe können in zwei diastereomeren Formen vorliegen [(*R*)-**42-anti** und -*syn*]. Aus diesen stereoisomeren Komplexen können unterschiedliche Produkte entstehen [vgl. Gl. (o) und (p) bzw. (p) und (q)]. Die in Tabelle 3 enthaltenen Daten weisen auf eine Bevorzugung der in Gleichung (p) gezeigten Additionsweise hin. 2) Wie die Gleichungen (o) und (q) ferner veranschaulichen, kann der Carbomagnesierungsprozeß entweder zu verzweigten oder zu *n*-Alkylprodukten führen. Die Insertion des Alkens am höhersubstituierten Ende des Zirconocen-Alkensystems liefert das verzweigte Isomer [Gl. (q)], während die Reaktion am weniger gehinderten Ende zur Bildung des Produktes mit der unverzweigten Seitenkette führt [Gl. (o)]. Die in Tabelle 3 gezeigten Ergebnisse weisen außerdem darauf hin, daß in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen die von den isomeren Metallacyclopentan-Zwischenstufen abgeleiteten Produkte miteinander konkurrieren können.

Die von uns durchgeführten detaillierten Mechanismusuntersuchungen erklären die Feinheiten der asymmetrischen katalytischen Carbomagnesierung und machen die oben erwähnten Regio- und Stereoselektivitäten verständlich^[52]. Es sei hervor-gehoben, daß unsere Studien jegliche Bevorzugung der Bildung eines der beiden *anti*- oder *syn*-[(*eb*thi)Zr]-Alkenisomere (z.B.

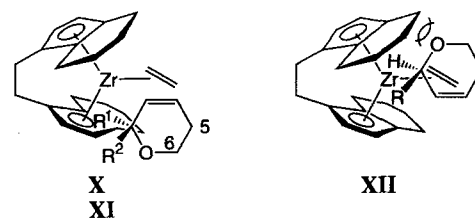


Abb. 2. Koordinationsmöglichkeiten eines Dihydropyran-Enantiomers an den [(*eb*thi)Zr(C₂H₄)]-Komplex. **X**: R¹ = H, R² = Alkyl. **XI**: R¹ = Alkyl, R² = H. **XII**: R = Alkyl.

Tabelle 4. Zirkoniumkomplex-katalysierte kinetische Enantiomerentrennung ungesättigter Dihydropyranen [a].

Nr.	Substrat	U [c] [%]	Mol-% Kat.	Konfig., ee [%] [b]
1		60	10	R, 96
2		60	10	S, 41
3		R = MgCl: 56 R = TBS: 60	10	R, > 99 R, > 99
4		58	20	R, 99
5		R = MgCl: 63 R = TBS: 61	10	R, > 99 R, 94

[a] Kat. (R)-2, 5.0 Äquiv. EtMgCl, 70 °C, THF. Massenbilanz > 85% bei allen Reaktionen. [b] Konfiguration und ee-Werte von nicht umgesetztem Alken. U = Umsatz.

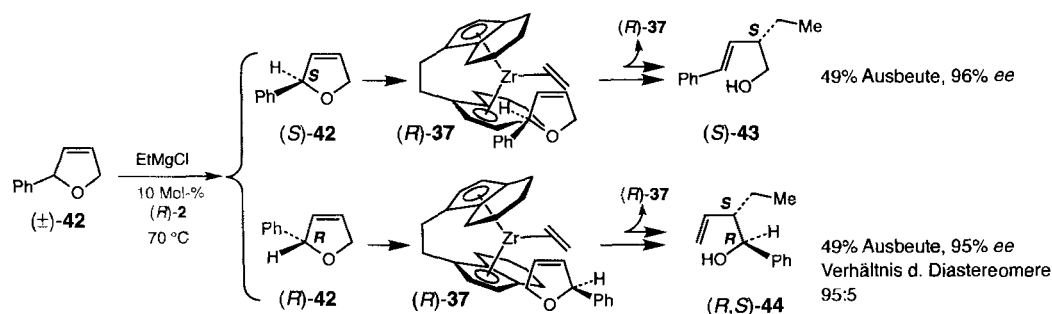
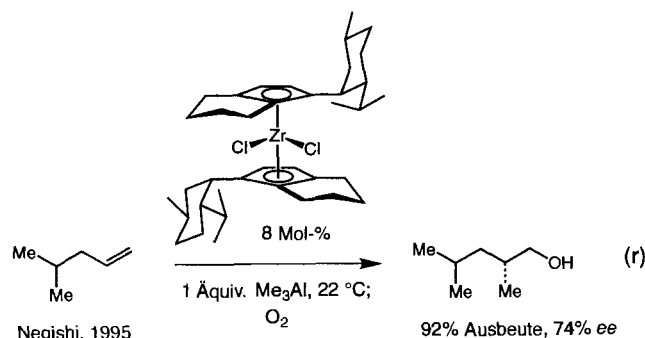
beispielsweise das in Tabelle 4 (Nr. 1) angeführte in 2-Position substituierte Dihydropyran unter sonst gleichen Bedingungen bei Raumtemperatur umgesetzt wird, zeigt der nach 60% Umsatz zurückgewonnene Rest nur 88% ee (gegenüber 96% ee bei 70 °C). Experimente, deren Ergebnisse die Mechanismusgrundlagen dieser Temperatureffekte aufklären sollen sind im Gange. 2) Im Einklang mit den in Abbildung 2 wiedergegebenen Strukturmodellen ist bei in 6-Position substituierten Dihydropyranen (Tabelle 1, Nr. 2) keine effiziente Enantiomerentrennung möglich (ein Substituent an C5 sollte nicht mit dem Katalysator wechselwirken; siehe Abb. 2); wenn jedoch zusätzlich ein Substituent an C2 vorhanden ist, verläuft die Enantiomerentrennung ausgezeichnet (Tabelle 4, Nr. 3). 3) Die Enantiomerentrennung C5-substituierter Dihydropyranen gelingt ebenfalls mit hoher Enantioselektivität (Nr. 4). Bei diesen Substraten reagiert ein Enantiomer vermutlich deshalb langsamer, weil die Assoziation mit dem Zirconocen-Alkenkomplex zu sterisch ungünstigen Wechselwirkungen zwischen dem C5-Alkylrest und dem koordinierten Ethenyl-Liganden führt.

Die Zirconocen-katalysierte kinetische Enantiomerentrennung von Dihydrofuranen ist ebenfalls möglich, wie Schema 19 zeigt^[54]. Im Gegensatz zu ihren Sechsring-Analoga reagieren in diesem Fall beide Enantiomere des Heterocyclus leicht, aller

dings mit deutlich unterschiedlichem Reaktionsverlauf. Es entstehen zwei leicht trennbare Konstitutionsisomere, die beide eine hohe Diastereo- und Enantiomerenreinheit aufweisen. Eine einleuchtende Erklärung für die unterschiedlichen Reaktionen von Dihydropyranen und -furanen besteht darin, daß bei den letztgenannten beide Alkenkohlenstoffatome einer C-O-Bindung benachbart sind: Die C-Zr-Bindungsbildung kann also an beiden Enden des π -Elektronensystems stattfinden. Das Dihydrofuran-Substrat und der [(ebthi)Zr]-Alkenkomplex nähern sich dabei so, daß ungünstige sterische Wechselwirkungen vermieden werden, was die Bildung der leicht trennbaren nichtracemischen Produkte zur Folge hat (siehe Schema 19).

4.1.4.3. Vergleich mit verwandten enantioselektiven Katalyseverfahren

Mit der Zirconocen-katalysierten enantioselektiven Carbomagnesierung wird eine wichtige und schwierige Aufgabe der Synthesechemie gelöst, nämlich die Addition eines Alkylmagnesiumhalogenids an ein Alken, wobei das resultierende Carbometallierungsprodukt für weitere Funktionalisierungen genutzt werden kann (siehe Schema 17). Bei Reaktionen von Et-, Pr- und BuMgCl erhält man ausgezeichnete Enantioselektivitäten und die katalytischen Enantiomerentrennungen erlauben die Herstellung einiger nichtracemischer Heterocyclen. Dennoch steht die Entwicklung von Verfahren, die die Addition einer breiteren Vielfalt von Alkylresten (z.B. Methyl, Vinyl, Phenyl usw.) an unfunktionisierte Alkene mit guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erlauben, noch aus. Hier liegt eine wichtige Herausforderung für die Zukunft. Eine kürzlich publizierte Reaktion von Negishi, bei dem ein nichtverbrücktes chirales Zirconocen^[55] als Katalysator dient, sei hier als vielversprechendes Beispiel angeführt [siehe Gl. (r)]^[56].



Schema 19. [(ebthi)Zr]-katalysierte kinetische Enantiomerentrennung von Dihydrofuranen.

4.2. Katalytische asymmetrische C-H-Verknüpfungen

4.2.1. Asymmetrische Hydrierung terminaler und 1,1-disubstituierter Alkene

In den vergangenen fünf Jahren wurden erhebliche Fortschritte bei der *ansa*-Metallocen-katalysierten Hydrierung von Alkenen erzielt. Sowohl Zirkonium- als auch Titan-Katalysatoren wurden zu diesem Zweck eingesetzt, und als Substrate dienten terminale, 1,1-disubstituierte sowie trisubstituierte Alkene. Die mit Abstand erfolgreichsten Hydrierungen gelangen mit trisubstituierten Alkenen, wobei Enantioselektivitäten im Bereich von 83 bis 99 % *ee* erzielt wurden. Frühe Untersuchungen auf diesem Gebiet wurden von Waymouth und Pino durchgeführt, die den Polymerisationskatalysator [(*ebthi*)ZrX₂]/MAO (X = Me, binol, Cl) in Gegenwart von Wasserstoff für die Hydrierung von Alkenen benutzten^[29]. Die Autoren hatten erkannt, daß die Alkenpolymerisation in bestimmten Fällen ineffizient verläuft, da die Hydrierung der Metallalkyl-Zwischenstufen signifikant schneller abläuft als die Alkeninsertion, so daß hydrierte Monomere in großem Überschuß gebildet werden.

Tabelle 5 veranschaulicht die deutlichen Ausbeutenunterschiede, die bei den unter Einsatz verschiedener Metallocenvorstufen durchgeführten Hydrierungen auftreten. Der Mechanismus,

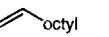
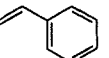
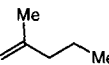
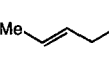
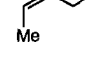
Tabelle 5. Hydrierung von Styrol mit verschiedenen Katalysatorvorläufern.

Kat.-Vorläufer	Gas	P_0 [kPa; atm]	Ausbeute [%]
[(<i>ebthi</i>)ZrMe ₂]	H ₂	2.0×10^3 ; 20	93
[(<i>ebthi</i>)Zr(binol)]	D ₂	1.7×10^3 ; 17.5	89
[(<i>ebthi</i>)ZrCl ₂]	H ₂	2.0×10^3 ; 20	0

nach dem sich die Zirkonium(IV)-Salze mit MAO in die aktiven Zirkoniumhydrid-Spezies umwandeln, ist noch immer unklar^[57]. Es wurde allerdings vorgeschlagen, daß ein Chloratom eine η^2 -Brücke zwischen Aluminium und Zirkonium ausbildet, wenn das Dichlorid eingesetzt wird, wodurch die Bildung des aktiven kationischen Metallzentrums verhindert wird^[29].

Wie zuvor erwähnt, besteht eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Katalyse von Hydrierungen mit kationischen

Tabelle 6. Hydrierung von Alkenen mit [(*ebthi*)ZrMe₂]/MAO als Katalysatorvorläufer [a].


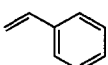
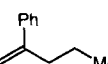
Nr.	Substrat	P_0 [kPa; atm]	U [%]	A [%]
1		10^3 ; 10	95	28
2		2×10^3 ; 20	94	93
3		2×10^3 ; 20	100	97
4		10^2 ; 1	96 (beide) 4	50
5		2×10^3 ; 20	20	20

[a] U = Umsatz. A = Ausbeute.

[(*ebthi*)Zr]-Komplexen darin, daß das Alken nicht leicht polymerisierbar ist (Tabelle 6). Während mit 1-Decen als Substrat nur 28 % des Hydrierungsproduktes erhalten werden (Tabelle 6, Nr. 1; als Hauptprodukt entsteht das Polymer), liefert 2-Methyl-1-penten das Hydrierungsprodukt in 97 % Ausbeute (Tabelle 6, Nr. 3). Interessanterweise zeigt ein Konkurrenzexperiment, daß die Hydrierung von *trans*-2-Hexen wesentlich schneller als die des *cis*-Isomers abläuft (Tabelle 6, Nr. 4).

Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, beobachtet man bei der Hydrierung prochiraler Alkene in Gegenwart nichtracemischer [(*ebthi*)Zr]-Katalysatoren nur mäßige enantiofaciale Differenzierungen (23–65 % *ee*). Die enantioselektive Deuterierung ver-

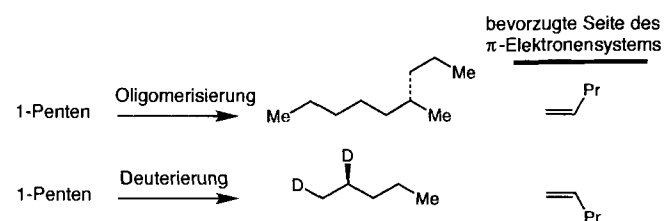
Tabelle 7. Enantioselektive Hydrierung und Deuterierung von Alkenen mit (*R*)-[(*ebthi*)Zr(binol)]/MAO als Katalysator [a].

Substrat	Gas	c_{kat}	A	<i>ee</i>	Konfig. [b]
	D ₂	–	10	23	<i>R</i>
	D ₂	6.0×10^{-4}	61	65	<i>R</i>
	H ₂	2.2×10^{-4}	95	36	<i>R</i>

[a] A = Ausbeute. [b] Konfiguration des Produkts.

läuft mit geringer Ausbeute, jedoch mit einer nennenswerten Selektivität (23 % *ee*). Die Umsetzung von Styrol unter den gleichen Bedingungen gelingt mit 61 % Ausbeute und mäßiger Enantioselektivität (65 % *ee*). Die Hydrierung von 2-Phenyl-1-penten verläuft zwar mit exzellenter Ausbeute (95 %), jedoch mit einem schlechten *ee*-Wert von 36 %.

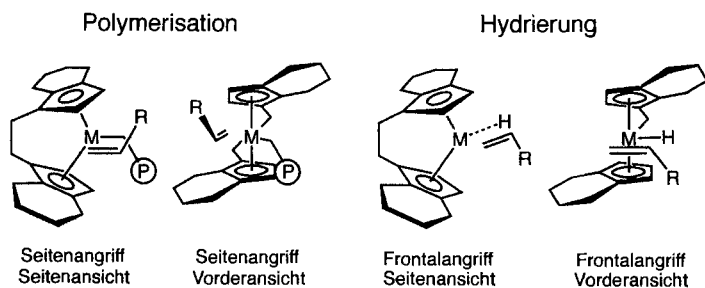
Ein interessanter Aspekt dieser Hydrierungen und Deuterierungen von Alkenen besteht darin, daß sie im Vergleich zu den analogen Oligomerisierungen mit entgegengesetzter absoluter Stereochemie verlaufen. Wie das in Schema 20 angeführte Bei-



Schema 20. Wechsel der enantiofacialen Selektivität bei [(*ebthi*)Zr(binol)]/MAO-katalysierten Reaktionen.

spiel zeigt, erfolgt die Deuterierung von 1-Penten, im Vergleich mit dem C-C-Verknüpfungsschritt des verwandten Oligomerisationsprozesses, von der entgegengesetzten Seite des π -Elektronensystems.

Waymouth hat vorgeschlagen, daß die Deuterierung und die Hydrierung deshalb von der (im Vergleich zur Polymerisation) entgegengesetzten Seite stattfindet, weil eine sterisch anspruchsvolle Polymerkette bevorzugt auf die in Schema 21 gezeigte Weise mit dem Zirconocen-Katalysator wechselwirken würde. Das heißt, die Reste am Alken richten sich so aus, daß sterische Wechselwirkungen mit dem *ebthi*-Liganden weitgehend vermieden werden. Diese Katalysator-Substrat-Wechselwirkung

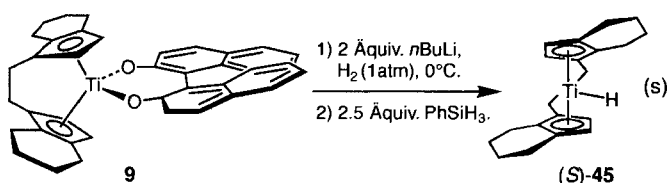


Schema 21. Übergangsstrukturen für Polymerisationen und für Hydrierungen von Alkenen mit [(ebthi)ZrX]/MAO (X = Me, binol, Cl) nach Waymouth. \textcircled{P} = Polymerkette.

macht es erforderlich, daß sich das reagierende Alken bei den Oligomerisierungs- und Polymerisations-Prozessen von der Seite an den [(ebthi)Zr]-Katalysator annähert. Im Gegensatz dazu nimmt bei der Hydrierung das kleine Wasserstoffatom die seitliche Position unterhalb des Tetrahydroindenyl-Liganden ein, so daß sich das größere Alken dem Metallhydrid von der sterisch günstigeren Vorderseite nähern kann (Schema 21).

4.2.2. Asymmetrische Hydrierung trisubstituierter Alkene

Die Hydrierung unfunktionalisierter trisubstituierter Olefine mit verbrückten Titanocen-Komplexen als Katalysatorvorläufern wurde kürzlich von Buchwald und Mitarbeitern beschrieben^[58]. Unfunktionalisierte Alkene sind hierbei als Substrate gut geeignet, und man beobachtet ausgezeichnete Enantioselektivitäten. Als aktive Spezies wurde das chirale Titanocen (*S*)-**45** postuliert, das durch Reaktion von nichtracemischem [(ebthi)-Ti(binol)] mit zwei Äquivalenten *n*-Butyllithium in einer H₂-Atmosphäre und nachfolgende Addition von 2.5 Äquivalenten Phenylsilan erzeugt wird [Gl. (s)].



Wie Tabelle 8 entnommen werden kann, verläuft die Hydrierung trisubstituierter Olefine in Gegenwart von 5 Mol-% des Katalysators **45** mit hohen Ausbeuten und > 90% *ee*. Sowohl aromatische Alkene als auch Allylamine und -ether sind geeignete Substrate (Nr. 4 und 5). Obwohl es nicht als notwendige Voraussetzung erwähnt wird, handelt es sich bei allen bislang beschriebenen Substraten um Alkene, die mit einem aromatischen Ring verbunden sind. Interessanterweise reagieren *E*- und *Z*-Alkene unter den beschriebenen Bedingungen mit sehr unterschiedlichen Ausbeuten. Das *E*- α,β -Dimethyl-*p*-methoxystyrol wird in 48 Stunden mit 79% Ausbeute und 95% *ee* zum (*R*)-konfigurierten Produkt hydriert (Tabelle 8, Nr. 2). Wenn jedoch eine 2:1-Mischung von *E*:*Z*-Alkenen als Ausgangsmaterial eingesetzt wird, benötigt die Reaktion 146 Stunden und liefert mit 80%iger Ausbeute das (*R*)-Enantiomer mit nur 31% *ee*^[59].

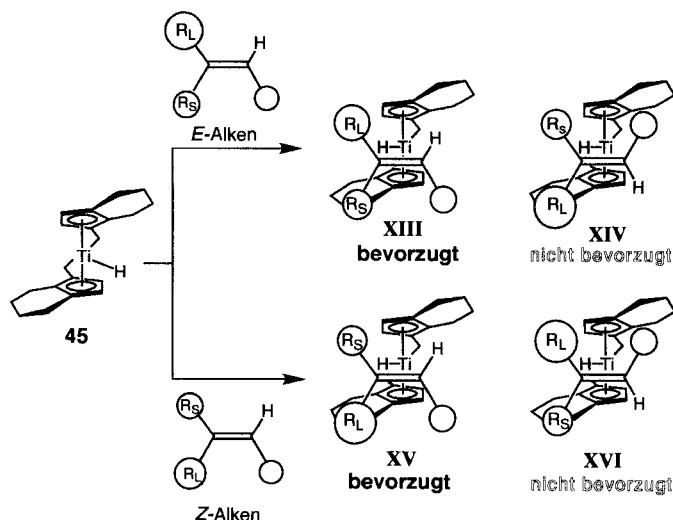
Buchwald veröffentlichte Übergangsstrukturen, um den bei der [(ebthi)Ti]-katalysierten Hydrierung auftretenden stereo-

Tabelle 8. Enantioselektive Hydrierung trisubstituierter Alkene mit [(ebthi)TiH] als Katalysator [a].

Nr.	Alken	Produkt [b]	<i>A</i> [%]	<i>ee</i> [%]
1			91	> 99
2			79	95
3			77	92
4			75	95
5			86	94

[a] Kat. (*S*)-[(ebthi)TiH] 5 Mol-%. $p_{H_2} = 1.38 \cdot 10^4$ kPa. 65 °C. THF. [b] Die Bestimmung der absoluten Konfiguration wurde nur für Nr. 1 und 2 durchgeführt. *A* = Ausbeute.

chemischen Verlauf zu erklären^[58]. Danach scheint der Substituent am monosubstituierten Ende des Olefins darüber zu bestimmen, welche Seite des prochiralen Alkens bevorzugt reagiert. Wenn man davon ausgeht, daß das Titan-gebundene H-Atom die seitliche Position neben dem Cyclohexylring des ebthi-Liganden einnimmt, sollte sich das Alken dem Metallzentrum von der Vorderseite des Komplexes aus nähern (das Ti-Zentrum bindet bevorzugt an dem weniger substituierten Kohlenstoff des Olefins; siehe Schema 22). Daher gibt es für jedes der beiden Alkene (*E* oder *Z*) zwei Angriffsmöglichkeiten, die zum Hydrierungsprodukt führen können; in beiden Fällen bedingt jeweils einer der Reaktionswege eine Wechselwirkung

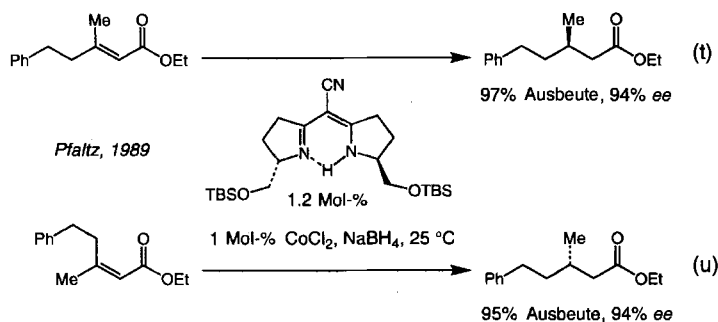


Schema 22. Postulierte Übergangsstrukturen für die Titankomplex-katalysierte Hydrierung von Alkenen nach Buchwald (R_S = kleiner Rest, R_L = großer Rest).

zweier Alkylsubstituenten mit dem großen Cyclohexylring des Katalysators (XIV und XVI). Da der energetisch günstigere Reaktionsweg nur eine Alken-Cyclohexyl-Wechselwirkung mit sich bringt (XIII und XV), gibt es bei der Hydrierung einen Reaktivitätsunterschied zwischen *E*- und *Z*-Alkenen.

4.2.2.1. Vergleich mit verwandten enantioselektiven Katalysverfahren

Bei katalytischen enantioselektiven Hydrierungen sind große Fortschritte mit Rhodium-, Ruthenium- und Cobalt-Komplexkatalysatoren gemacht worden^[60]. Mit trisubstituierten Alkenen verlaufen die Prozesse jedoch häufig nicht stereoselektiv^[61]. Deshalb ist die von Buchwald beschriebene Titanocen-katalysierte Hydrierung trisubstituierter Alkene die erste katalytische Umsetzung, die mit hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten verläuft. In diesem Zusammenhang sei die von Pfaltz entwickelte hoehenantioselektive Hydrierung α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen erwähnt [siehe Gl. (t), (u)], die einen wesentlichen Fortschritt auf diesem Gebiet darstellt^[62].



4.2.3. Asymmetrische Hydrierung von Iminen

4.2.3.1. Asymmetrische Imin-Reduktion mit [(ebthi)Ti]-Katalysatoren

Buchwald und Mitarbeiter fanden heraus, daß der Titanocen-Komplex **45** ein leistungsfähiger Katalysator für die enantioselektive Hydrierung von Iminen ist^[63] (Tabelle 9). In Gegenwart

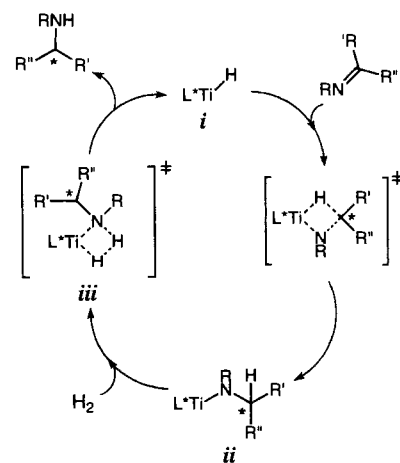
Tabelle 9. Enantioselektive Hydrierung von Iminen mit [(ebthi)Ti(binol)]-Katalysatorvorläufern [a].

Nr.	Substrat	Produkt	<i>A</i> [c] [%]	<i>ee</i> [%]
1			68	58
2 [b]			82	98
3			81	98
4			70	53

[a] Bedingungen: 5 Mol-% (*S*)-**45**, 2000 psi H₂, 65 °C, THF. [b] Die absolute Konfiguration wurde nur bei 2 bestimmt. [c] *A* = Ausbeute.

von 5 Mol-% des chiralen Titan-Komplexes und bei einem H₂-Druck von 1.38 · 10⁴ kPa werden Imine bei 65 °C mit guten Ausbeuten und 58–98 % *ee* zu den Aminen reduziert^[64a]. Die geringere Selektivität, mit der Reduktionen acyclischer Iminen im Vergleich mit cyclischen verlaufen, könnte darauf zurückzuführen sein, daß acyclische Imine häufig als Gemisch von *cis*- und *trans*-Isomeren vorliegen und ähnlich wie bei der Hydrierung von Alkenen die beiden Imin-Isomere mit entgegengesetzter Enantiofacialität reagieren^[64].

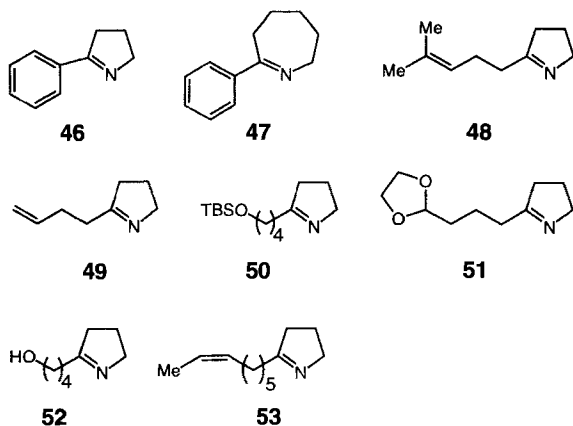
In neueren Arbeiten demonstrierte Buchwald, daß die [(ebthi)Ti]-katalysierte Reduktion cyclischer Iminen wesentlich schneller verläuft als die der acyclischen^[64b]. Kinetische Studien legen nahe, daß der in Schema 23 gezeigte Katalysezyklus ein



Schema 23. Postulierter Mechanismus der Titan-Komplex-katalysierten Reduktion von Iminen.

plausibler Mechanismus für die Titan-katalysierte Reduktion ist. Insbesondere deuten verschiedene Experimente darauf hin, daß die Hydrogenolyse der Ti-N-Bindung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reduktion sein könnte^[64c] (ii → iii → i). Buchwald hat vorgeschlagen, daß bei cyclischen Aminen, bei denen die beiden Substituenten am Stickstoffatom durch den Ring zusammengehalten werden, die Ti-N-Bindung für das eintretende H₂-Molekül grundsätzlich besser zugänglich ist und diese Substrate deshalb schneller hydriert werden als analoge acyclische Imine, bei denen die Ti-N-Bindung eindeutig stärker gehindert ist^[65].

Buchwald und Mitarbeiter haben später herausgefunden, daß bei cyclischen Iminen ein H₂-Druck von 551 kPa (gegenüber 1.38 · 10⁴ kPa) für eine zügige Titan-katalysierte Reduktion ausreichend ist^[64b]. Demgemäß gelingt die Reduktion der Substrate **46**–**53** (Schema 24) mit 5 Mol-% **45** [siehe Gl. (s)] bei 551 kPa H₂-Druck, und die gewünschten Amine werden mit > 70 % Ausbeute und > 98 % *ee* erhalten. Weiterhin berichtete diese Arbeitsgruppe, daß reaktivere cyclische Imine, wie **46**, im Gegensatz zu acyclischen Iminen in Gegenwart von nur 1 Mol-% Katalysator erfolgreich reduziert werden können. Während im Substrat vorhandene terminale Alkenfunktionen gemeinsam mit den Iminen hydriert werden können, sind di- und trisubstituierte Alkene unter den Reaktionsbedingungen vergleichsweise inert (**53** enthielt ca. 16 % des *E*-Alkens und ca. 17 % der analogen gesättigten Verbindung). Im Falle Hydroxy-substituierter Imine gelingt mit Phenylsilan ein in-situ-Schutz der OH-



Schema 24. Geeignete Substrate für die [(ebthi)TiH]-katalysierte Reduktion von Iminen.

Funktion. Daher können auch Hydroxyimine so reduziert werden (z.B. **52** mit einem Äquivalent Überschuß an Phenylsilan). Fünf-, sechs- und siebengliedrige cyclische Imine sowie Substrate, die Silylether-Funktionen, Acetale oder geschützte Pyrrole aufweisen, können bei diesen Reaktionen eingesetzt werden.

4.2.3.2. Kinetische Enantiomerentrennung durch [(ebthi)Ti]-katalysierte Imin-Reduktion

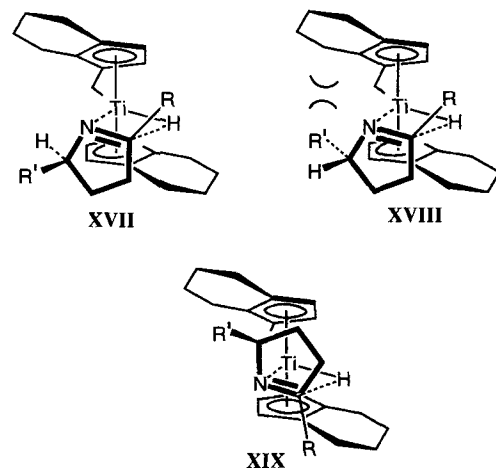
Die katalytische, kinetische Enantiomerentrennung chiraler Imine mit der Titan-katalysierten enantioselektiven Hydrierung wurde von Buchwald untersucht^[66]. Die Hydrierung von (±)-5-Methyl-2-phenyl-1-pyrrolin liefert nach einem Umsatz von ≈ 50 % sowohl das zurückgewonnene Ausgangsmaterial als auch das Produkt mit 99 % ee (Tabelle 10, Nr. 1). Während C5-substituierte Pyrrole leicht in die Enantiomere aufgetrennt werden, verläuft bei sonst analogen Substraten mit Substituenten an C3 und C4 die katalytische Enantiomerentrennung weniger gut (vgl. Tabelle 10 Nr. 1, 2 mit Nr. 3, 4).

Wie Schema 25 erkennen läßt, gleichen die Übergangsstrukturen, die zur Erklärung der Reaktivitäten und Selektivitäten

Tabelle 10. Titankomplex-katalysierte Enantiomerentrennung cyclischer Imine [a].

Nr.	Substrat	Produkt	A [%] ee [%] Produkt	Edukt [b]	A [%] ee [%] Edukt
1			34 [99]		37 [99]
2			41 [> 95]		41 [> 95]
3			42 [> 95]		– [75]
4			44 [99]		33 [49]

[a] Kat. (S)-[(ebthi)TiH] 5 Mol-%, $p(\text{H}_2) = 551 \text{ kPa}$, 65°C , THF. [b] Zurückerhaltenes Produkt.



Schema 25. Postulierte Übergangsstrukturen der [(ebthi)TiH]-katalysierten Reduktion cyclischer Imine nach Buchwald. XVII: sterisch nicht gehindert. XVIII: sterisch gehindert. XIX nicht möglich.

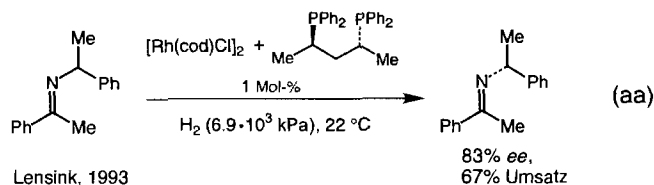
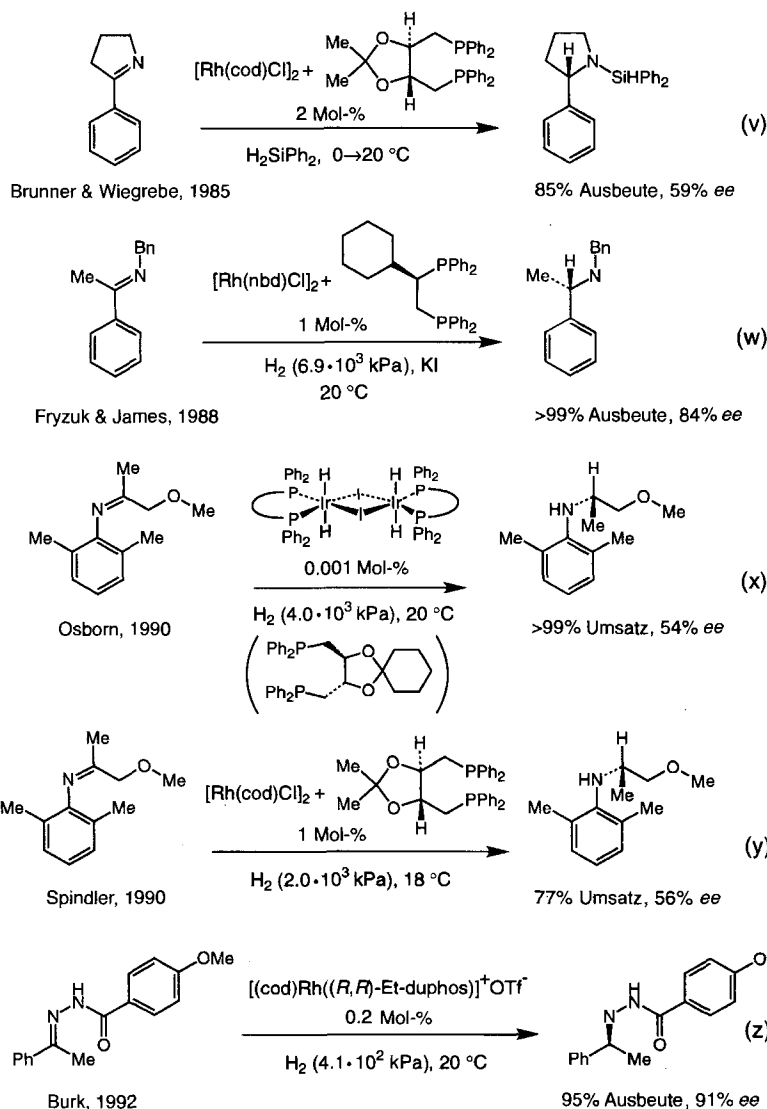
der [(ebthi)Ti]-katalysierten Reduktion von Iminen herangezogen werden, denen, die für die katalytische Hydrierung von Alkenen vorgeschlagen wurden (vgl. Schema 22). Es wurde postuliert, daß bei der Zwischenstufe auf der die C-H-Bindungsbildung erfolgt, die Ti-H-Bindung so ausgerichtet ist, daß eine Überlappung mit dem π^* -Orbital des Imins stattfinden kann^[67]. Die Bindungsbildung verlief so über einen Vierzentren-Übergangszustand, wobei der Pyrrolinring die Position einnimmt, bei der sterische Wechselwirkungen zwischen der an das Iminkohlenstoffatom gebundenen Gruppe R und dem Tetrahydroindenyl-Liganden vermieden werden (XVII und XVIII in Schema 25; ein Komplex vom Typ XIX würde durch Wechselwirkungen zwischen R und der Cyclohexylgruppe des chiralen Liganden destabilisiert). Weiterhin sollte es wie bei XVII günstiger sein, wenn der Heterocyclus so koordiniert, daß der Substituent R' am stereogenen Kohlenstoffatom vom Katalysator weg weist. Bei dem langsamer reagierenden Substrat-Enantiomer XVIII befindet sich die R'-Gruppe direkt unterhalb der Cyclohexylgruppe des Liganden, was zu ungünstigen sterischen Wechselwirkungen mit dem Cyclopentadienylring des chiralen Katalysators führt^[68].

Anhand der Modellvorstellungen, die für die [(ebthi)Ti]-katalysierte Reduktion von Iminen vorgeschlagen wurden (Schema 25), würde man vorhersagen, daß die kinetische Enantiomerentrennung C3- und C4-substituierter Imine unter diesen Bedingungen gleich gut erfolgen müßte. Wie jedoch aus Tabelle 10 (Nr. 4) hervorgeht, ist eine sperrige Phenylgruppe am C4-Atom nicht ausreichend, um eine wirksame Differenzierung der Enantiomere zu erzielen. Auch ein Benzylsubstituent an der C3-Position (Nr. 3) verursacht deutlich geringere Selektivitäten im Vergleich zu dem entsprechenden C5-substituierten Isomer (Nr. 1, 2). Es ist daher anzunehmen,

daß es im Pyrrolinring zusätzliche Konformationen gibt, die es den Alkylgruppen ermöglichen, einer Wechselwirkung mit den Katalysatorliganden zu entgehen.

4.2.3.3. Vergleich mit verwandten enantioselectiven Katalysatorverfahren

Die Synthese nichtracemischer Amine durch Reduktion der C=N-Gruppe war das Ziel zahlreicher wichtiger Untersuchungen. So gibt es Verfahren, die auf alternativen enantioselectiven Reduktionsmethoden basieren. Als Beispiele seien hier die Arbeiten von Brunner und Wiegrebe [Gl. (v)]^[69], Fryzuk und James [Gl. (w)]^[70], Osborn [Gl. (x)]^[71], Spindler [Gl. (y)]^[72] und Burk [Gl. (z)]^[73] angeführt. Der Vergleich mit diesen Arbeiten

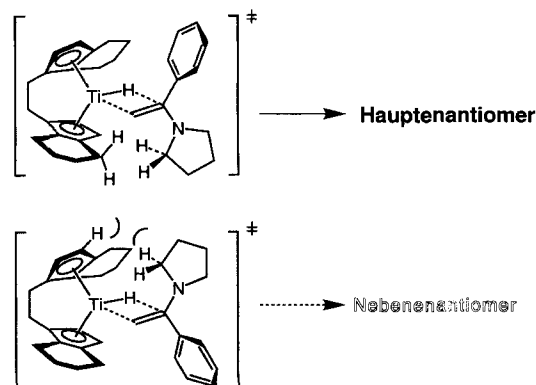


thi)Ti]-katalysierten Reaktionen zur Enantiomerentrennung ergänzen sich gegenseitig und eröffnen günstige Wege zur effizienten enantioselectiven Herstellung einer Vielzahl chiraler Imine in nichtracemischer Form.

4.2.4. Asymmetrische Hydrierung von Enaminen

Die [(ebthi)TiH]-katalysierte asymmetrische Hydrierung von Enaminen wurde von Buchwald und Lee beschrieben^[75]. Die Reaktionsbedingungen sind mild genug, um aromatische Chloride, Ether und trisubstituierte Alkene einsetzen zu können. Bei Verwendung von Arylbromiden erfolgt hingegen eine Reduktion der C-Br-Bindung, wahrscheinlich durch einen Titan(III)-Hydrid-Komplex. Wie Tabelle 11 zeigt, lassen sich tertiäre α -Aryl-Amine in guten Ausbeuten und mit außerordentlich hohen Enantioselectivitäten herstellen, wobei in den meisten Fällen cyclische tertiäre Amine als Substrate eingesetzt werden. Acyclische Methylbenzylamine sind jedoch ebenso gut geeignete Ausgangsverbindungen (Tabelle 11, Nr. 2). Es ist bemerkenswert, daß die Alkenfunktion des cyclohexenylsubstituierten Enamin-Substrates (Nr. 3, Tabelle 11) unter den angegebenen Bedingungen nicht hydriert wird.

Von Buchwald wurden die in Schema 26 gezeigten Übergangsstrukturen vorgeschlagen, um die beobachteten Selektivitäten zu erklären. Es wurde angenommen, daß der in Schema 26 gezeigte obere Übergangszustand unter der Voraussetzung deutlich bevorzugt sein sollte, daß sich die Phenylgruppe aus der Konjugation mit der C=C-Bindung des Enamins herausdreht, um es den nichtbindenden Elektronen des Stickstoffs zu ermöglichen, ihre Überlappung mit der π -Elektronenwolke des Alkens aufrechtzuerhalten.

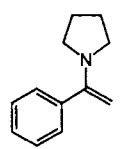
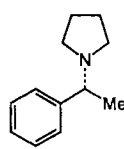
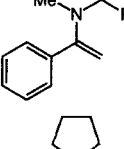
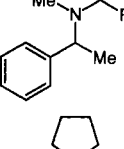
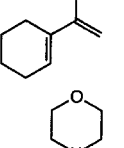
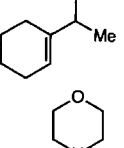
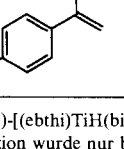
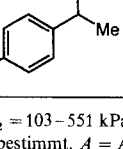


Schema 26. Übergangsstrukturen der [(ebthi)TiH]-katalysierten Reduktion von Enaminen nach Buchwald.

bringt deutlich zum Ausdruck, daß die von Buchwald entwickelte [(ebthi)Ti]-katalysierte Reduktion von Iminen bedeutend, wertvoll und nützlich ist.

Im Zusammenhang mit verwandten Verfahren zur katalytischen, kinetischen Enantiomerentrennung, beschrieb Lensink 1993 eine effiziente Methode zur kinetischen Enantiomerentrennung chiraler, acyclischer Imine^[74]; ein Beispiel dieses Verfahrens ist in Gleichung (aa) wiedergegeben. Die Rh- und die [(eb-

Tabelle 11. Katalytische, enantioselektive Hydrierung mit [(ebthi)TiH] als Katalysator [a].

Nr.	Substrat	Produkt	A [%]	ee [%] [b]
1			75	92
2			83	96
3			72	95
4			88	91

[a] Kat. (S)-[(ebthi)TiH(binol)], $pH_2 = 103 - 551$ kPa, $65^\circ C$, THF. [b] Die absolute Konfiguration wurde nur bei Nr. 1 bestimmt. A = Ausbeute.

ten. Eine sehr starke A(1,2)-Allylspannung würde auftreten, wenn sowohl das π -Elektronensystem des Phenylrings als auch die nichtbindenden Elektronen des Stickstoffs coplanar zur C=C-Bindung angeordnet blieben. Diese Konformationsbetrachtungen legen eine Bevorzugung der oberen Übergangsstruktur in Schema 26 nahe. Obwohl es keine experimentellen Belege für diese Übergangsstrukturen gibt, lassen sich die beobachteten Enantioselektivitäten anhand dieser Modelle ohne weiteres erklären.

4.2.4.1. Vergleich mit verwandten enantioselektiven Katalyseverfahren

Katalytische enantioselektive Methoden zur Hydrierung von Enamiden waren Thema zahlreicher Publikationen^[76]. Buchwalds Studie ist jedoch das erste Beispiel einer asymmetrischen und katalytischen Reduktion eines Enamins. Daher ist das [(ebthi)TiH]-System für Syntheschemiker ein einzigartiges Werkzeug zur effizienten enantioselektiven Synthese nichtracemischer Amine.

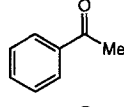
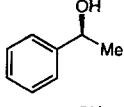
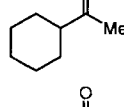
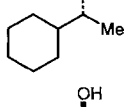
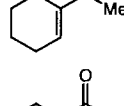
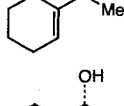
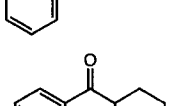
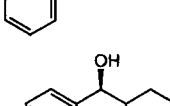
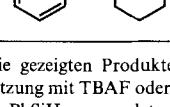
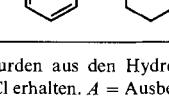
4.2.5. Asymmetrische Hydrosilylierung von Ketonen

Die Entwicklung von Methoden zur enantioselektiven Reduktion von Ketonen war in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Untersuchungen. Im allgemeinen erwiesen sich die beschriebenen Methoden am effektivsten, wenn sich die beiden Reste an der Carbonylfunktion in ihrer Größe deutlich unterschieden. In dem Bemühen, den Anwendungsbereich der asymmetrischen Ketonreduktion zu erweitern, setzten Buchwald und Mitarbeiter den [(ebthi)TiH]-Komplex als Katalysator zur enantioselektiven Reduktion von Ketonen ein^[77]. So katalysiert

der (R)-[(ebthi)TiH]-Komplex (hergestellt aus (R)-[(ebthi)Ti-(binol)] und zwei Äquivalenten Butyllithium) in Gegenwart von Polymethylhydrosilan die Reduktion vieler Ketone mit hohen Ausbeuten und ausgezeichneten Enantioselektivitäten.

Wie man Tabelle 12 entnehmen kann, werden Aryl- und Vinylmethylketone selektiv zu den nichtracemischen Alkoholen reduziert. Die Selektivität nimmt jedoch deutlich ab, wenn beide

Tabelle 12. Katalytische, enantioselektive Reduktion von Ketonen mit (R)-[(ebthi)TiH] als Katalysator [a].

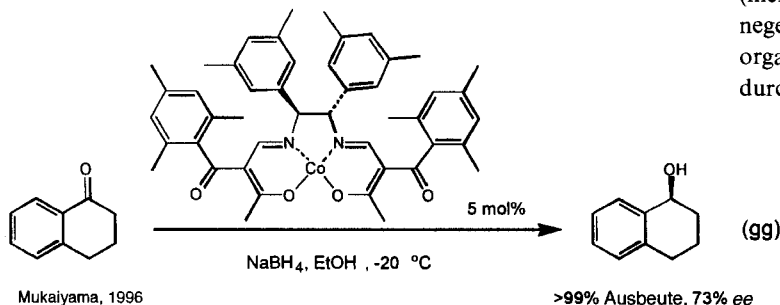
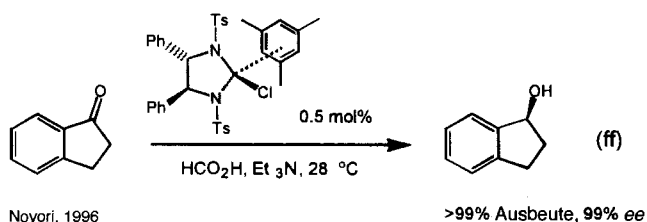
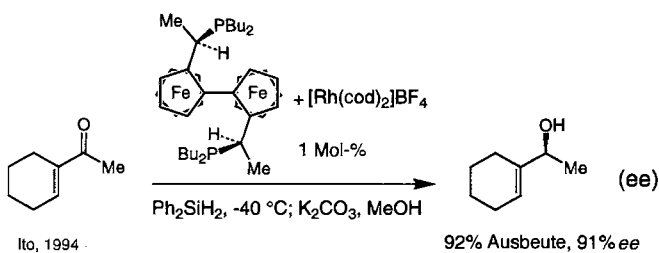
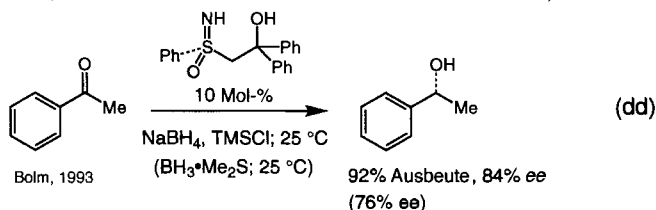
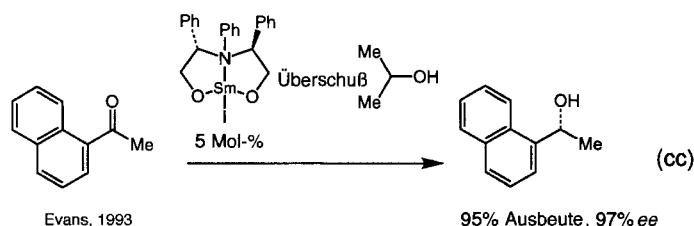
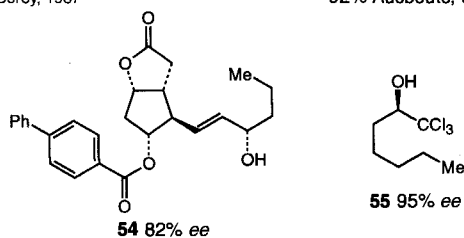
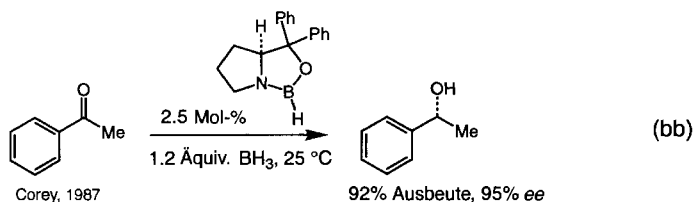
Nr.	Substrat	Produkt	A [%]	ee [%]
1			73	97
2			67	24
3			72	90 [b]
4			88	12
5			88	82 [c]

[a] Die gezeigten Produkte wurden aus den Hydrosilylierungsprodukten durch Umsetzung mit TBAF oder HCl erhalten. A = Ausbeute. [b] 9 Mol-% Kat. [c] Es wurde $PhSiH_3$ verwendet.

Substituenten des Ketons aliphatische sind (Nr. 4). Die selektive Reduktion von Cyclohexylphenylketon (Nr. 5), bei dem beide Ketonsubstituenten von ähnlicher Größe sind, zeigt, daß auch elektronische Effekte bei der Kontrolle der Stereoselektivität eine wichtige Rolle spielen können. In diesem Zusammenhang machte Buchwald den Vorschlag, daß sich die beiden Substituenten in ihrer effektiven Größe unterscheiden könnten, weil die π -Elektronensysteme der Phenyl- und der Carbonylgruppe coplanar zueinander stehen und deshalb konformativ eingeschränkt sind, während der Cyclohexylring rotieren könnte, um ungünstigen sterischen Wechselwirkungen mit dem chiralen Liganden auszuweichen. Die Modellvorstellungen zur Erklärung der enantiofacialen Selektivität bei der Hydrosilylierung von Ketonen ähneln denen, die weiter oben für die Hydrierung von Alkenen, Iminen und Enaminen erläutert wurden (vgl. Schema 22, 25 und 26).

4.2.5.1. Vergleich mit verwandten enantioselektiven katalytischen Reaktionen

Unten abgebildet sind einige Beispiele anderer hochenantioselektiver Ketonreduktionen, die von Corey [Gl. (bb)]^[78], Evans [Gl. (cc)]^[79], Bolm [Gl. (dd)]^[80], Ito [Gl. (ee)]^[81], Noyori [Gl. (ff)]^[82] und Mukaiyama [Gl. (gg)]^[83] beschrieben wurden.



Die Corey-Methode hat bei der Synthese vieler wichtiger Zielmoleküle Anwendung gefunden: Die Prostaglandin-Vorstufe **54**^[84] und der Alkohol **55**^[85] [siehe Gl. (bb)], der zur Synthese

unnatürlicher Aminosäuren in nichtracemischer Form genutzt wird, seien hier zur Veranschaulichung angeführt^[86]. Die [(ebthi)TiH]-katalysierte Methode von Buchwald ist eine nützliche Ergänzung der anderen verfügbaren katalytischen Methoden zur enantioselectiven Reduktion von Ketonen. Die Hydrosilylierung nach Ito [Gl. (ee)] liefert beispielsweise den Allylalkohol mit ähnlicher Enantioselectivität wie die Methode der MIT-Forscher (Tabelle 12, Nr. 3), bei der Ito-Methode ist jedoch eine nachgeschaltete Desilylierung erforderlich. Andererseits wird das in Tabelle 12 (Nr. 2) gezeigte Cyclohexylmethylketon durch die Ito-Methode mit 80 % ee reduziert (vgl. 24 % ee beim Titan-katalysierten Verfahren). Noyori berichtete unlängst über hervorragende ee-Werte bei einer Reaktion, in der die Hydridquelle (Ameisensäure) das Keton effizient reduziert. Dies steht im Gegensatz zur Verwendung des gebräuchlicheren 2-Propanols als Hydridquelle, das auch der Rückreaktion unterliegt, was zu nicht vollständigen Umsätzen führt.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die in diesem Artikel beschriebene Chemie macht deutlich, daß mit Hilfe chiraler *ansa*-Metallocenkomplexe zahlreiche nützliche und wichtige katalytische, asymmetrische Reaktionen in ausgezeichneter Ausbeute und mit hohen Enantioselectivitäten durchgeführt werden können. Da das Metallzentrum direkt an dem Prozeß der Bindungsknüpfung beteiligt ist, zeigen die über eine Insertion einer funktionellen Gruppe (z.B. Alken, Imin, Enamin oder Keton) in eine Metall-Hydrid- oder Metall-Kohlenstoff-Bindung verlaufenden Reaktionen sehr häufig außergewöhnlich gute Regio- und Stereoselectivitäten. Wenn jedoch die Bindungsknüpfung an einer Position stattfindet, die vom Übergangsmetallzentrum weiter entfernt ist (z.B. bei Allylmetallierungen oder Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen), ist der Chiralitätstransfer weniger ausgeprägt. Nichtsdestotrotz könnten zukünftige Untersuchungen zeigen, daß beim letztgenannten Reaktionstyp durch Variation des chiralen Liganden ein besserer Chiralitätstransfer bei Metallocen-vermittelten oder -katalysierten Reaktionen möglich ist.

Obwohl sich die ebthi-Metallocen-Komplexe bei vielen Transformationen sehr bewährt haben, könnten die zur Herstellung der Katalysatoren (Glovebox und Hochdruck-Hydrierapparat) notwendige Ausstattung, sowie die mit der erforderlichen Enantiomerentrennung der Metallocene verbundenen Kosten (nichtracemisches Binaphthol kostet 70 DM pro g) den Routinegebrauch dieser chiralitätskontrollierenden Reagentien in der organischen Synthese (insbesondere bei in größerem Maßstab durchzuführenden Reaktionen) verhindern. In diesem Zusammenhang zeichnen sich bereits vielversprechende Fortschritte bei der Entwicklung praktikabler Synthesen von preiswerten chiralen [(ebthi)MX₂]-Katalysatoren ab, so daß einfacher anwendbare Alternativen zu dieser leistungsfähigen Klasse von Übergangsmetall-Katalysatoren verfügbar werden könnten. Diese metallorganischen Komplexe sollten nicht nur für die vielen in diesem Aufsatz diskutierten Anwendungen katalytisch-enantioselective Reaktionen geeignet sein, sie könnten ebenso weitere selektive Umsetzungen bewirken, die mit den nichtracemischen [(ebthi)M]-Komplexen nicht

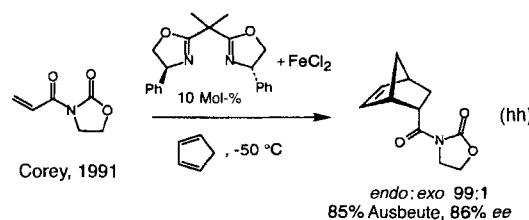
ohne weiteres ausgeführt werden können. Auf jeden Fall besteht wenig Zweifel, daß diese Chemie uns auch in Zukunft eindrucksvolle Entdeckungen bescheren wird.

Wir bedanken uns bei den National Institutes of Health (GM-47480) und bei der National Science Foundation (CHE-9257580) für die großzügige Unterstützung unserer Forschung im Zusammenhang mit der Entwicklung der Zirkonium-katalysierten Carbomagnesierung. Zusätzliche Unterstützung erhielten wir dankenswerterweise von Pfizer, Eli Lilly, Zeneca, Glaxo und Monsanto. Ebenso danken wir unseren Mitarbeitern und Kollegen Z.-M. Xu, Ahmad F. Houry, Mary T. Didiuk, Michael S. Visser, Charles W. Johannes, Nina R. Horan und Derek A. Cogan für ihre wichtigen Beiträge zu verschiedenen Aspekten des Carbomagnesierungs-Projektes. Herrn Prof. Robert Waymouth und Richard Jordan danken wir für viele nützliche Anregungen und die kritische Durchsicht dieses Manuskripts und Professor Steve Buchwald für eine hilfreiche Diskussion.

Eingegangen am 11. August 1995 [A 129]
Übersetzt von Dipl.-Chem. Petra Schmalz, Berlin

- [1] Allgemeine Übersicht: *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, 1993.
- [2] Übersicht über chirale Metallocenkomplexe: a) R. L. Halterman, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 969–944; b) J. Okuda, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 49; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 47–48.
- [3] a) F. R. W. P. Wild, L. Zsolnai, G. Huttner, H. H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 232, 233–247; b) F. W. R. P. Wild, M. Wasiucionek, G. Huttner, H. H. Brintzinger, *ibid.* **1985**, 288, 63–67; c) W. Kaminsky, K. Kulper, H. H. Brintzinger, F. W. R. P. Wild, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 507; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 507–508.
- [4] J. A. Ewen, L. Haspeslagh, J. L. Atwood, H. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6544–6545.
- [5] S. Collins, B. A. Kuntz, N. J. Taylor, D. G. Ward, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 342, 21–29.
- [6] F. Piemontesi, I. Camurati, L. Resconi, D. Balboni, A. Sironi, M. Moret, R. Zeigler, N. Piccolrovazzi, *Organometallics* **1995**, 14, 1256–1266.
- [7] R. B. Grossman, R. A. Doyle, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1991**, 10, 1501–1505.
- [8] Zur Herstellung von gelösten Metalltetrachloriden der Gruppe IV aus den wasserfreien Metallsalzen, siehe: L. E. Manzer, *Inorg. Synth.* **1982**, 135–140.
- [9] Zur Stereochemie der Hydrierung von [(ebthi)ZrCl₂], 5, siehe: R. M. Waymouth, F. Bangerter, P. Pino, *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 758–759.
- [10] G. M. Diamond, S. Rodewald, R. F. Jordan, *Organometallics* **1995**, 15, 5–7.
- [11] A. Schafer, E. Karl, L. Zsolnai, G. Huttner, H. H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 328, 87–89.
- [12] R. B. Grossman, W. M. Davis, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2321–2322.
- [13] Eine ähnliche Gleichgewichtseinstellung wurde kürzlich für die Zirkonium-komplex-katalysierte Isomerisierung von *cis*- und *trans*-Alkenen, die keine β -Wasserstoffatome tragen, vorgeschlagen, siehe: E. I. Negishi, D. Choueiry, T. B. Nguyen, D. R. Swanson, D. R. Suzuki, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9751–9752.
- [14] S. Collins, B. A. Kuntz, Y. Hong, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4154–4158.
- [15] Eine ähnliche Übergangsstruktur wurde vorgeschlagen, um den stereochemischen Verlauf der Addition von achiralen Allyl-Titanocen an Aldehyde zu erklären. Siehe: F. Sato, K. Iida, S. Iijima, H. Moriya, M. Sato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1140–1141.
- [16] H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2092–2093.
- [17] N. Minowa, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 3697–3704.
- [18] M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 494–495.
- [19] E. J. Corey, C.-M. Yu, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5495–5496.
- [20] A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321–2336.
- [21] a) W. R. Roush, L. K. Hoong, M. A. J. Palmer, J. C. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4109–4117; b) W. R. Roush, P. T. Grover, X. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7563–7566; c) W. R. Roush, P. T. Grover, *ibid.* **1990**, 31, 7567–7570; d) W. R. Roush, J. C. Park, *ibid.* **1991**, 32, 6285–6288.
- [22] R. Sturmer, R. W. Hoffmann, *Synlett* **1990**, 759–760.
- [23] Für ähnliche enantioselective Additionen von Allen- bzw. Acetyleneinheiten, siehe: a) E. J. Corey, G. B. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5713–5716; b) E. J. Corey, K. A. Cimprich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3151–3152; c) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, X. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8323–8324.

- [24] K. Ishihara, M. Mouri, Q. Gao, T. Maruyama, K. Furuta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11490–11495.
- [25] a) G. H. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8467–8468; b) A. L. Costa, M. G. Piazza, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umami-Ronchi, *ibid.* **1993**, 115, 7001–7002; c) P. Bedeschi, S. Casolari, A. L. Costa, E. Tagliavini, A. Umami-Ronchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7897–7900.
- [26] S. Rodewald, R. F. Jordan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4491–4492.
- [27] a) A. S. Guram, R. F. Jordan, *Organometallics* **1990**, 9, 2190–2192; b) *ibid.* **1991**, 10, 3470–3479.
- [28] J. A. Ewen, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6355–6364.
- [29] Für eine kurze Einführung in das Oligomerisierungs-Verfahren, siehe: a) J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, in *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, **1987**, S. 593–600; b) für eine neuere Übersicht, siehe: H. H. Brintzinger, D. Fischer, R. Mulhaupt, B. Reiger, R. M. Waymouth, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1255–1283; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1143–1170.
- [30] R. M. Waymouth, P. Pino, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4911–4914.
- [31] W. Kaminsky, A. Ahlers, N. Moller-Lindenhof, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1304; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1216–1218.
- [32] P. Pino, P. Cioni, J. Wei, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6189–6191.
- [33] a) G. W. Coates, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6270–6271; b) *ibid.* **1993**, 115, 91–98. Für ein weiteres Beispiel eines optisch aktiven synthetischen Polymers mit chiraler Hauptkette siehe: M. Brookhart, M. J. Wagner, G. G. A. Balavoine, H. A. Haddou, *ibid.* **1994**, 116, 3641–3642.
- [34] a) G. Natta, L. Porri, S. Valenti, *Makromol. Chem.* **1963**, 67, 225–228; b) T. Tsunetsugu, T. Fueno, J. Furukawa, *ibid.* **1968**, 112, 220–224; c) M. Farina, G. Audisio, G. Natta, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5071; d) G. Costa, P. Locatelli, A. Zambelli, *Macromolecules* **1973**, 6, 653–654.
- [35] G. Natta, M. Farina, M. Peraldo, G. Bressan, *Makromol. Chem.* **1961**, 43, 68–75.
- [36] Für die stereoselektive Polymerisation von racemischem 4-Methyl-1-hexen durch heterogene Metallkatalyse, siehe: P. Pino, R. Mulhaupt, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 857–875, zit. Lit.
- [37] Y. Hong, B. A. Kuntz, S. Collins, *Organometallics* **1993**, 12, 964–969.
- [38] [(ebthi)ZrMe₂] wird durch die Behandlung von [(ebthi)Zr(binol)] mit zwei Äqu. MeLi hergestellt, siehe Lit. [12].
- [39] Mit [Cp₂Zr(OrBu)(thf)] als Katalysator liegen die Selektivitäten im allgemeinen bei $\approx 20:1$ *endo:exo*. Siehe: S. Collins, B. E. Koene, R. Ramachandran, N. J. Taylor, *Organometallics* **1991**, 10, 2092–2094.
- [40] J. M. Hawkins, S. Loren, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7794–7795, zit. Lit.
- [41] J. B. Jaquith, J. Guan, S. Wang, S. Collins, *Organometallics* **1995**, 14, 1079–1081.
- [42] Für einen Überblick über katalytische asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen, siehe: H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007–1019. Wichtige Berichte über katalytische asymmetrische [4 + 2]-Cycloadditionen, die nach diesem Übersichtsartikel erschienen sind, siehe: a) Q. Gao, T. Maruyama, M. Mouri, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1951–1952; b) K. Hattori, H. Yamamoto, *ibid.* **1992**, 57, 3264–3265; c) E. J. Corey, T.-P. Loh, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3979–3982; d) J. Bao, W. D. Wulff, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3814–3815; e) I. E. Marko, G. R. Evans, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 35, 2771–2774; f) E. P. Kündig, B. Bourdin, G. Bernardinelli, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1931–1934; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1856–1858; g) J. Bao, W. D. Wulff, *ibid.* **1994**, 33, 3321–3324; h) K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1561–1562; i) K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *ibid.* **1994**, 116, 2812–2820; j) K. Ishihara, M. Miyata, M. K. Hattori, T. Tada, H. Yamamoto, *ibid.* **1994**, 116, 10520–10524; k) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, T.-P. Loh, *ibid.* **1994**, 116, 3611–3612; l) W. Odenkirk, B. Bosnich, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1181–1182; m) K. Fujii, T. Kawabata, A. Kuroda, T. Taga, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1914–1915; n) E. J. Corey, M. A. Letavic, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9616–9617; o) G. E. Keck, X.-Y. Li, D. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5998–5999; p) K. Ishihara, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3049–3050.
- [43] K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5340–5345, zit. Lit.
- [44] a) E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y.-B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5493–5495; b) E. J. Corey, N. Imai, H.-Y. Zhang, *ibid.* **1991**, 113, 728–729; dieser Artikel beschreibt Cycloadditionen [siehe Gl. (hh)], die von chiralen Bis(oxazolin)-Liganden katalysiert werden (auch von Evans in Lit. [45] angewendet).



- [45] a) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460–6461; b) D. A. Evans, J. A. Murry, P. von Matt, R. D. Norcross, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **1993**, *107*, 864; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 798–800.
- [46] S. Kobayashi, H. Ishitani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4083–4084, zit. Lit. Für einen neueren Übersichtsartikel, der Sc-katalysierte enantioselektive Cycloadditionen diskutiert, siehe: S. Kobayashi, *SynLett.* **1994**, 689–701.
- [47] Berichte über das Reaktivitätsproblem (Reaktionen mit unreaktiveren Dien) bei asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen, siehe: a) E. J. Corey, S. Sarshar, D.-H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12089–12090; b) Lit. [45 b].
- [48] J. P. Morken, M. T. Didiuk, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6997–6998; siehe auch: H.-G. Schmalz, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1994**, *42*, 724–729.
- [49] A. H. Hoveyda, Z.-M. Xu, D. A. Cogan, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2943–2944. Siehe auch: H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1981–1984; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1833–1836.
- [50] A. H. Hoveyda, J. P. Morken, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4237–4244.
- [51] Kinetische Messungen, die von uns durchgeführt wurden (Lit. [52]), belegen, daß der Zr-Mg-Ligand-Austausch (z. B. **X** → **XII** in Schema 18) wahrscheinlich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Allerdings ist wahrscheinlich die Bildung des Zirconacyclopentans der konfigurationsbestimmende Schritt des Katalysezyklus. Dies bedeutet, daß die beiden isomeren Metallocyclen den Ligandenaustausch entweder mit gleicher Geschwindigkeit eingehen, und daher der dominierende Metallocyclen zum Hauptisomer des Endproduktes führt, oder daß der Zr-Mg-Ligandenaustausch beim untergeordneten auftretenden Zirconacyclus zwar etwas schneller verläuft, die höhere Konzentration des anderen Metallocyclen den erwähnten Geschwindigkeitsunterschied jedoch mehr als überkompensiert.
- [52] M. T. Didiuk, C. W. Johannes, J. P. Morken, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7097–7104.
- [53] J. P. Morken, M. T. Didiuk, M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3123–3124. Zur Zirkonium-katalysierten kinetischen Enantiomerenentrennung ähnlicher mittelgroßer Ringverbindungen, siehe: M. S. Visser, N. M. Heron, M. T. Didiuk, J. F. Segal, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4291–4298. For a recent report on the Zr-catalyzed kinetic resolution of exocyclic ethers, see: M. S. Visser, J. P. A. Harrity, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 3779–3780.
- [54] M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *Tetrahedron* **1995**, 4383–4394.
- [55] G. Erker, M. Aulbach, M. Knickmeier, D. Wingbermuhle, C. Kruger, M. Nolte, S. Werner, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4590–4601.
- [56] a) D. Y. Kondakov, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10771–10772; b) D. Y. Kondakov, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1577–1578.
- [57] Für Untersuchungen im Zusammenhang mit der Charakterisierung von Zwischenprodukten der Ziegler-Natta-Polymerisation mit $[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]$ als Katalysator, siehe: P. Gassman, M. R. Callstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7875–7876.
- [58] R. D. Broene, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12569–12570.
- [59] Bei Einsatz einer 64:36-Mischung von *E*- und *Z*-Olefinisomeren berechnet man für einen Umsatz von 100% einen Wert von 83% *ee* für das Hydrierungsprodukt des *Z*-Alkens: 64% (95% *ee* *R*) und 36% (83% *ee* *S*) = 100% (31% *ee* *R*).
- [60] a) A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339–345; b) R. Noyori, *Science* **1990**, *248*, 1194–1199; c) H. Takaya, T. Ohta, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 1–39, zit. Lit.; d) I. Ojima, N. Clos, C. Bastos, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6901–6939, zit. Lit.
- [61] M. Tanaka, I. Ogata, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 735.
- [62] U. Leutenegger, A. Madin, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 61; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 60–61.
- [63] Für weitere Beispiele metallkatalysierter asymmetrischer Hydrierungen von Iminen, siehe: a) Rhodium-Katalyse: J. Bakos, I. Toth, B. Heil, G. Szalontai, L. Parkanyi, V. Fulop, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 263; b) Iridium-Katalyse: Y. N. C. Chan, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9400–9401.
- [64] a) C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7562–7564; b) *ibid.* **1994**, *116*, 8952–8965; c) *ibid.* **1994**, *116*, 11703–11714.
- [65] C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7627–7629.
- [66] A. Viso, N. E. Lee, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9373–9374.
- [67] Alkeninsertionsreaktionen verlaufen im allgemeinen über Übergangszustände mit einer coplanaren Anordnung der Alken- und der Metall-Hydrid-Bindung. R. H. Crabtree in *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, Wiley, New York, **1988**, S. 148–153.
- [68] Buchwald hat gezeigt, daß bei der [(*ebthi*)TiH]-katalysierten Reduktion von achiralen Iminen die Hydrogenolyse der Ti-N-Bindung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist (Schema 23). Deshalb ist die Insertion eines Imins in die Ti-H-Bindung nicht notwendigerweise ein kinetisch bedeutender Prozeß. Die mechanistischen Argumente hingegen, die das als Hauptprodukt entstehende Stereoisomer aufgrund der sterischen Wechselwirkungen mit dem [(*ebthi*)TiH]- π -Komplex voraussagen, liefern ein brauchbares Werkzeug, das es erlaubt, zuverlässige Aussagen über das stereochemische Ergebnis der Reaktion zu machen. Es ist möglich, daß in Wirklichkeit die Enamin- oder Alken-Assoziation mit dem chiralen Ti-H-Komplex der konfigurationsbestimmende Schritt ist. Mit anderen Worten heißt das, obwohl die Ti-N-Hydrierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein könnte, gibt es nur geringe Energieunterschiede zwischen den verschiedenen Reaktionswegen, die zu enantiomeren Produkten führen: Das vorherrschende Produktisomer ergibt sich aus dem mengenmäßig am stärksten vertretenen Übergangsmetall-Substrat-Komplex.
- [69] R. Becker, H. Brunner, S. Mahboobi, W. Wiegreb, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 995–996.
- [70] G.-J. Kang, W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, B. R. James, J. P. Kutney, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1466–1467. Siehe auch Lit. [63 a]; b) J. Bakos, A. Orosz, B. Heil, M. Laghmari, P. Lhoste, D. Sinou, *ibid.* **1991**, 1684–1685; c) A. G. Becalski, W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, B. R. James, G.-J. Kang, S. J. Rettig, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 5002–5008.
- [71] Y. N. C. Chan, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9400–9401.
- [72] F. Spindler, B. Pugin, H.-U. Blaser, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 561; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 558–559.
- [73] M. J. Burk, J. E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6266–6267. Die Struktur von Etduphos **56** ist weiter unten gezeigt. Für Details zur Synthese dieser Ligand-Klasse, siehe: M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125–10138.
- [74] C. Lensink, J. G. de Vries, *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 215–222.
- [75] N. E. Lee, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5985–5986.
- [76] Eine neuere Übersicht zur enantioselektiven Hydrierung von Enamiden, siehe: a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**, S. 33–38; b) Lit. [60 b] (S. 9–10) und Lit. [60 c].
- [77] M. B. Carter, B. Schiott, A. Gutierrez, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11667–11670.
- [78] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553.
- [79] D. A. Evans, S. G. Nelson, M. R. Gagne, A. R. Muci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800–9801.
- [80] a) C. Bolm, A. Seger, M. Felder, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8079–8080; b) C. Bolm, M. Felder, *ibid.* **1993**, *34*, 6041–6044.
- [81] M. Sawamura, R. Kuwano, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 111–113.
- [82] A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521–2522.
- [83] T. Nagata, K. Yorozu, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2309–2311; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *34*, 2145–2147.
- [84] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926.
- [85] E. J. Corey, J. O. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1906–1908.
- [86] Andere weniger enantioselektiv reagierende Ketone, siehe: a) K. Yamamoto, T. Hayashi, M. Kumada, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, C65–C67; b) K. Tamao, H. Yamamoto, H. Matsumoto, N. Miyake, T. Hayashi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1389–1392; c) R. L. Halterman, T. M. Ramsay, Z. Chen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2642–2644.

