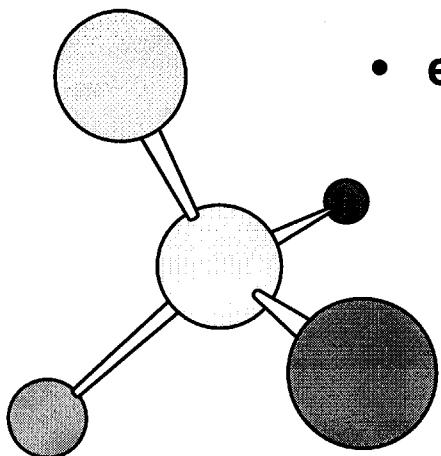


verbesserte asymmetrische Katalyse

- erhöhte Stereoselektivität
- erhöhte Ausbeute
- schnellerer Umsatz
- veränderter Reaktionsweg



Zur Perfektionierung der asymmetrischen Katalyse: Additive und Co-Katalysatoren

Erasmus M. Vogl, Harald Gröger und Masakatsu Shibasaki*

Die Vervielfältigung chiraler Information kann als eine der wichtigsten Aufgaben der Organischen Chemie gesehen werden. Hierfür ist die enantioselektive Katalyse der vielleicht eleganteste Weg. Obwohl der Organiker eine Vielzahl von asymmetrischen katalytischen Reaktionssystemen entwickelt hat, ist in vielen Fällen die Effizienz der Katalysatoren (Substrat/Katalysator-Verhältnis, Umsatzzahl (turnover number, TON), Umsatzfrequenz (turnover frequency, TOF)) für industrielle Anwendungen noch nicht ausreichend. Asymmetrische katalytische

Reaktionssysteme reagieren zudem oft sehr empfindlich auf geringste Änderungen der Reaktionsbedingungen. Darauf beruhend wurde von mehreren Arbeitsgruppen erkannt, daß in vielen Fällen die Zugabe geringer Mengen (in der Regel ebenfalls nur katalytische Mengen) an relativ einfachen achiralen Zusätzen von Vorteil hinsichtlich Ausbeuten und Enantioselektivitäten sein kann. Der folgende Übersichtsartikel beabsichtigt, diesen neuen Trend durch experimentelle Ergebnisse aus verschiedenen Labors zusammenzufassen, wobei eine Reihe

organischer Reaktionen und die Verwendung unterschiedlichster Additive betrachtet werden sollen. In einigen Fällen wurde sehr gründlich eine Vielzahl ähnlicher Additive untersucht, um optimale Selektivitäten zu erreichen. Der Erfolg dieser Strategie wird leicht sichtbar, wenn man die Ergebnisse mit und ohne Additive vergleicht.

Stichwörter: Additive • Asymmetrische Katalyse • Asymmetrische Synthesen • Synthesemethoden

1. Einleitung

Der Organiker hat in den letzten Jahren viel von der asymmetrischen Katalyse profitieren können, die nicht nur einen bequemen Zugang zu chiralen Verbindungen eröffnet, sondern auch zu einer Vielzahl neuer effizienter asymmetrischer Reaktionen geführt hat.^[1] Dennoch ist die Übertragung von asymmetrischen katalytischen Methoden auf den industriellen Maßstab noch immer ein sehr schwieriger und auch langsamer Prozeß. Mehr oder weniger erfolgreiche Anwendungen homogener katalytischer asymmetrischer Methoden im industriellen Bereich wurden nur für Hydrierungen,^[2] Isomerisierungen,^[3] Cyclopropanierungen^[4] und Epoxidierungen^[5] verzeichnet. Obwohl für eine Reihe von Umwandlungen sehr oft Enantioselektivitäten von 90 oder gar 95 % ee im Forschungslabor erreicht werden konnten, ist

dies gewöhnlich nicht ausreichend für industrielle Belange, insbesondere für pharmazeutische Produkte oder Produkte. So verlangt die Zulassung eines pharmazeutischen Produktes eine Enantiomerenreinheit von $\geq 99\%$.^[6] Und selbst wenn entsprechend hohe Enantioselektivitäten nicht unbedingt erforderlich sind, wie etwa bei der Herstellung von Pestiziden, kann die Produktivität, Aktivität oder Stabilität des Katalysators ein noch gewichtigeres Kriterium sein.

„Wie können gute asymmetrische katalytische Systeme perfektioniert werden?“ ist daher die entscheidende Frage, nicht nur für Industriechemiker. Abgesehen von einem sich an die Reaktion anschließenden (teuren) zusätzlichen Reinigungsschritt (Kristallisation oder Diastereomerentrennung) wurden kürzlich mehrere interessante Methoden zur Optimierung der asymmetrischen Katalyse veröffentlicht. Das hierbei zugrundeliegende Konzept wurde bereits in der „klassischen industriellen Chemie“ zur Optimierung von Ausbeuten und Reinheiten von Produkten erfolgreich eingesetzt: Die Verwendung geeigneter achiraler Additive und Co-Katalysatoren,^[7] die das chirale Katalysatorsystem unterstützen, die Ausbeute verbessern und überraschenderweise in vielen Fällen auch dazu beitragen, die erzielten Enantioselektivitäten deutlich zu steigern.^[8] In Wirklichkeit bedeutet dies viel mehr als nur eine Optimierung, denn die Tatsache, daß achirale Additive den Enantiomerenüberschuß der Produkte enorm verändern können, macht den besonderen Reiz des Themas aus.

[*] Prof. Dr. M. Shibasaki, Dr. E. M. Vogl, Dr. H. Gröger^[+]
Graduate School of Pharmaceutical Sciences
The University of Tokyo
Hongo, Bunkyo-ku, Tokio 113-0033 (Japan)
Fax: (+81)3-5684-5206
E-mail: mshibasa@mol.f.u-tokyo.ac.jp

[+] Neue Adresse:
SKW Trostberg AG
Spezial- und Feinchemie
Forschung und Entwicklung
Postfach 1262, D-83303 Trostberg

Im folgenden wird dieses Konzept an mehreren, sehr vielversprechenden Beispielen aus der jüngsten Zeit verdeutlicht, mit der Zielsetzung, die Nützlichkeit für Prozesse zur Gewinnung enantiomerenreiner Verbindungen aufzuzeigen. Naturgemäß helfen Additive nicht nur bei der Optimierung einer Reaktion hinsichtlich einer Verbesserung von bereits guten *ee*-Werten zu exzellenten, sondern sie können auch die anfänglich oft niedrigen Enantioselektivitäten bei der Entwicklung von Reaktionen auf mäßige (gute oder sogar sehr gute) Enantioselektivitäten steigern. Dies soll in diesem Aufsatz ebenfalls aufgezeigt werden. Insbesondere bei der Methodenentwicklung sollte der letztgenannte Aspekt von Bedeutung sein, da sich manchmal erst dadurch eine Perspektive zur Realisierung neuer katalytischer Konzepte eröffnet. Es soll hier betont werden, daß die verbesserten Systeme in den meisten Fällen (aber nicht in allen) dennoch noch weit von den Wünschen der Industriechemiker entfernt sind, und somit die Voraussetzungen für technisch durchführbare katalytische Prozesse noch nicht erfüllt sind. Es ist jedoch zu hoffen, daß dies nur eine Frage der Zeit ist.

2. Mechanistische Betrachtungen

Die Verbesserung einer katalytischen enantioselektiven Reaktion könnte manchmal fast wie moderne Alchemie erscheinen. A-priori-Aussagen, welches Additiv aus einer Reihe von Additiven von Vorteil für die Reaktionsführung

sein könnte, sind selbstverständlich schwierig. Aber fast ebenso schwierig ist es (zumindest in vielen Fällen), Erklärungen zu finden, weshalb ein Additiv sich günstig auf den Reaktionsverlauf auswirkt. Obwohl wahrscheinlich eine verwirrende Vielzahl an Gründen und mehrere mechanistische Effekte, welche die Katalyse beeinflussen, zu finden sind und obwohl aufgrund der Komplexität der resultierenden Katalysesysteme reproduzierbare Ergebnisse oft nicht leicht zu erhalten sind, kann dennoch die Funktion von Additiven nur durch mechanistische Untersuchungen aufgeklärt werden. Bis jetzt wurden allerdings nur in wenigen Fällen solche mechanistische Studien durchgeführt. Daher soll hier nur versucht werden, einige allgemeine Gründe (die gewöhnlich in den Originalarbeiten nur vage formuliert wurden) zu skizzieren, wie Additive wirken könnten.

a) Vermutlich einer der häufigsten Effekte von Additiven besteht darin, die Deoligomerisierung nicht aktiver (oder weniger aktiver) Katalysatorstrukturen zu bewirken, wodurch die gewünschten aktiven monomeren Katalysatorspezies (oder analoge Di- und Trimere) erhalten werden.^[9] Die Homogenisierung eines heterogenen Katalysesystems durch Zugabe eines geeigneten Donors bildet damit einen Weg, die Zahl der aktiven Zentren zu erhöhen.

b) Basen werden oftmals eingesetzt, um durch Ligandaustausch-Reaktionen eine schnellere Dissoziation des gebildeten Katalysator-Produkt-Komplexes zu erreichen.^[10] Auf diese Weise wird der aktive Katalysator schneller regeneriert und somit die katalytische Aktivität erhöht. Da bei höherer katalytischer Aktivität die Reaktion bei tieferer Temperatur

Erasmus M. Vogl, geboren 1970 in Schwabach, erhielt 1994 einen M.Phil. an der University of Cambridge (Großbritannien), 1995 das Diplom an der Universität Düsseldorf und promovierte 1997 am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr. Er war Visiting Fellow am Jawaharlal Nehru Center, Bangalore (1996), Postdoctoral Fellow an der University of Tokyo (1997–1998) und wechselte 1999 zur Bayer AG, Leverkusen, wo er ein Projekt in Boston bearbeitet.



E. M. Vogl



H. Gröger



M. Shibasaki

Harald Gröger, geboren 1968 in Erlangen, studierte an der Universität Erlangen und an der Universität Oldenburg, wo er unter Anleitung von Prof. Jürgen Martens promovierte. Er war Postdoctoral Fellow an der University of Tokyo (1997–1998) und wechselte 1998 zur Chemischen Forschung der SKW Trostberg AG. Er beschäftigt sich derzeit mit der Entwicklung von chiralen Synthesebausteinen.

Masakatsu Shibasaki, geboren 1947 in Saitama (Japan), promovierte 1974 an der University of Tokyo unter Anleitung von Prof. Shun-ichi Yamada. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Prof. E. J. Corey an der Harvard University wurde er 1977 Associate Professor an der Teikyo University. Als Gruppenleiter arbeitete er 1983 am Sagami Chemical Research Center, und 1986 wurde er Professor an der Hokkaido University. Seit 1991 ist er Professor an der University of Tokyo. Er erhielt zahlreiche Auszeichnungen, darunter 1996 den Fluka Prize, 1998 den Elsevier Award und 1999 den Pharmaceutical Society of Japan Award. In diesem Jahr wird er Gastvorlesungen am Massachusetts Institute of Technology (Georg Büchi Lecture), an der Colorado State University (Syntex Distinguished Lecture) und an der Harvard University (Bristol-Myers Squibb Lecture) halten.

durchgeführt werden kann, kann so oftmals auch der Enantiomerenüberschuß verbessert werden.

c) Insbesondere basische Additive sollten zur permanenten oder zeitweiligen Koordination an das Metallzentrum fähig sein, wodurch die Geometrie des Katalysators in einem günstigen Sinne verändert werden kann. Dadurch kann die erwünschte Reaktion beschleunigt werden, indem der Katalysator in eine aktiver Spezies umgewandelt wird,^[11] oder der *ee*-Wert kann erhöht werden, indem die chirale Umgebung des aktiven Metallzentrums verändert wird. Diese Effekte dürften zu den besser vorhersagbaren Effekten von Additiven gehören, da die Anwendung von Molecular-Modeling-Rechnungen hier dazu beitragen könnte, die resultierende Geometrie zu verstehen.

d) Durch leichte Variation der Ligandensphäre oder der elektronischen Eigenschaften der Umgebung des katalytischen Zentrums kann unter Umständen der Mechanismus der Reaktion auch vollständig verändert werden. So führten Halogenid-Gegenionen zu einem effizienteren, neutralen Mechanismus bei einer palladiumkatalysierten Reaktion (siehe Schema 10).

e) Additive könnten auch als eine Art „Puffer“ fungieren, um beispielsweise die Konzentration von Wasser auf einem bestimmten Niveau zu halten. Daher werden manchmal Molekularsiebe selbst in Kombination mit Wasser zugesetzt, um den Feuchtigkeitsgehalt auf einem optimalen Level zu halten.^[12] Andere Effekte von Molekularsieben wurden ebenfalls diskutiert (oberflächenunterstützte Desorption der Produkte, Alkalimetall-Austauschprozesse^[13]).

f) Ein anderer interessanter Effekt von Additiven, dessen Realisierung eine Herausforderung ist, da man ihn möglicherweise auch gezielt einsetzen könnte, sollte ebenfalls erwähnt werden: Das Design eines selektiven Katalysatorgutes für nicht erwünschte Katalysatorspezies. Das bedeutet, in einer Mischung aus Übergangsmetallkomplexen reagiert der Komplex, welcher eine unerwünschte (nichtenantioselektive) Reaktion katalysiert, hoch selektiv mit einem zugefügten Additiv, was zur Bildung eines „inerten“ Komplexes ohne katalytische Aktivität führt. Die Aktivität der erwünschten Katalysatorspezies sollte durch diese Additive dagegen nicht beeinflußt werden.

Wenn versucht wird, Wirkungsweisen verschiedener Additive zu erklären, darf nicht vergessen werden, daß unser Wissen noch recht unvollständig ist. Auch ein automatisierter Screening-Prozeß oder gar kombinatorische Ansätze zum Screening von Additiven sollten (wenn in der Praxis umsetzbar) in Betracht gezogen werden. Es bleibt allerdings wünschenswert, die Rolle von Additiven mechanistisch so genau wie möglich zu verstehen.

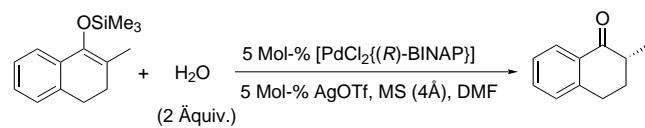
3. Additive in der asymmetrischen Katalyse

3.1. Amine und Pyridine

Im allgemeinen sind Stickstoffbasen die gebräuchlichsten Additive,^[14] und es ist gängige Praxis, Stickstoffbasen (aus einer Reihe von möglichen Additiven) heranzuziehen, um bereits mit wenigen Screening-Versuchen katalytische asymmetrische Prozesse zu verbessern. Für die enantioselektive

Hydrierung einfacher Ketone, die durch einen neuen Rh-Komplex katalysiert wird, wurde ein entsprechendes Screening durchgeführt, wobei das Rh/Additiv-Verhältnis schrittweise verändert wurde.^[15] Mit Acetophenon als Substrat konnte die Ausbeute von 45 auf 97% und der Enantiomerenüberschuß von 57 auf 95% *ee* erhöht werden, wobei letztlich lediglich 0.3 Äquivalente an 2,6-Lutidin (bezogen auf die Katalysatormenge) zugegeben wurden.

Nakai et al. stellten fest, daß die Ergebnisse einer Pd-katalysierten Protonierung, bei der letztlich chirale α -substituierte Carbonylverbindungen gebildet werden, durch Zugabe einer kleinen Menge eines Amins verbessert werden konnten.^[16] In Abwesenheit von Basen waren die Ausbeuten nur wenig reproduzierbar, und die Enantioselektivitäten schwankten sehr stark. Hingegen konnten nach Basenzugabe die gewünschte hohe Ausbeute und der gute Enantiomerenüberschuß stets reproduziert werden (Schema 1). Interessan-

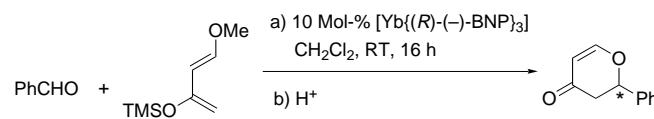


ohne Additiv (RT - 30 °C, 84 - 5 h): 25 - 85% Ausb., 44 - 73% *ee*
0.5 Mol-% *i*Pr₂NH (50 °C, 18 h): 83% Ausb., 79% *ee*

Schema 1. Protonierung von Silyl-Enolethern.^[16] BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl; Tf = F₃CSO₂.

terweise wurde der positive Effekt des Additivs einem relativ unerwarteten Szenario zugeschrieben. Anstatt den Katalysator zu aktivieren, verursachte das zugefügte Diisopropylamin eine (erwünschte) Katalysatorvergiftung! Das Additiv deaktiviert dabei nur diejenigen Katalysatorspezies, welche die Reaktion mit nur niedrigen oder ganz ohne Enantioselektivitäten katalysieren. Die katalytische Aktivität der „überlebenden“ benötigten Pd-Spezies wird dagegen nicht beeinflußt. Dadurch wird sichergestellt, daß die Reaktion in hohen Ausbeuten (83 %) und mit guter Enantioselektivität (79% *ee*) abläuft.

Auch bei einer asymmetrischen Hetero-Diels-Alder-Reaktion, die durch einen chiralen Yb^{III}-Phosphat-Komplex katalysiert wird, führte ein Basenzusatz (hier 2,6-Lutidin) zu einem *ee*-Sprung von 70 auf 89% *ee* bei Raumtemperatur (Schema 2; BNP = 1,1'-Binaphthyl-2,2'-dylphosphat).^[17] Da die Reaktion ohne irgendwelche Additive unter heterogenen Bedingungen stattfindet und die Zugabe von Basen zur Löslichkeit des Katalysators in Dichlormethan beiträgt (niederschlagsfreie Katalysatorlösungen sind generell von Vorteil und scheinen allgemein bessere Ergebnisse zu liefern),

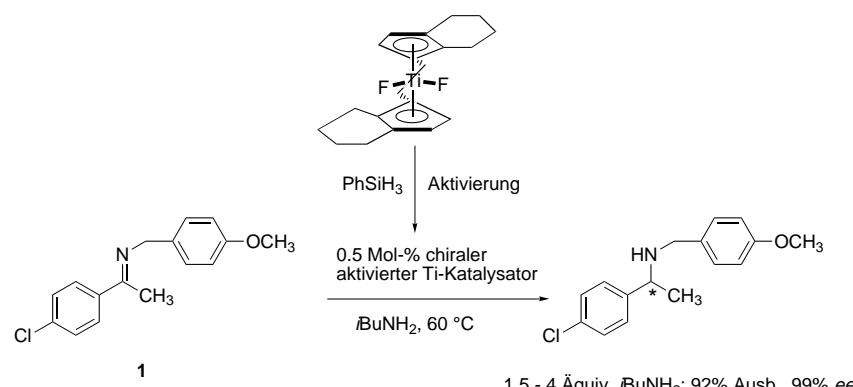


ohne Additiv: 77% Ausb., 70% *ee*
10 Mol-% 2,6-Lutidin : 94% Ausb., 89% *ee*

Schema 2. Hetero-Diels-Alder-Reaktion.^[17] TMS = Me₃Si.

wurden auch basische Liganden wie Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) eingesetzt. Dies verlangsamt allerdings in diesem Fall die Reaktion beträchtlich, ein Ergebnis, welches auch wir an anderen katalytischen Systemen beobachten konnten. Wahrscheinlich kann der Katalysator leicht deaktiviert werden oder die Katalysatorstruktur kann zusammenbrechen, wenn (zu) stark koordinierende Additive angeboten werden.

Die asymmetrische Synthese chiraler Amine ausgehend von Iminen ist industriell bedeutend. Ein interessanter Additiv-Effekt wurde diesbezüglich kürzlich von Buchwald et al. bei Untersuchungen zur asymmetrischen Hydrosilylierung von Iminen beobachtet.^[18] Trotz hoher TON-Werte und Enantioselektivitäten waren bisher die Methoden zur Hydrosilylierung auf sterisch wenig anspruchsvolle Imine beschränkt.^[19] Diese Einschränkung wurde nun von Buchwald et al. überwunden, indem der Reaktionsmischung einfach eine achirale Base zugesetzt wurde. So wurden unter Verwendung von 0.05–1 Mol-% eines chiralen Titankatalysators und Isobutylamin (oder *sec*-Butylamin) als Zusatz hervorragende Enantioselektivitäten im Bereich von 91 bis 99% *ee* und verbesserte Ausbeuten zwischen 86 und 97% mit einer Reihe sterisch anspruchvoller Substrate wie **1** erzielt (Schema 3).

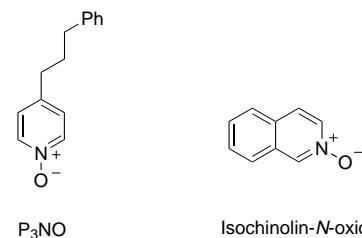


Die wichtige Rolle des Additivs kann veranschaulicht werden, wenn man die Modellreaktion mit *N*-Benzyl-1-indanamin betrachtet. Die Autoren fanden, daß ohne einen Zusatz der Umsatz lediglich 5% beträgt, während 100% Umsatz und 92% *ee* mit Isobutylamin als Base erzielt wurden. Zudem hängen die hohen Enantiomerenüberschüsse im Unterschied zu älteren Methoden nicht von den *E/Z*-Verhältnissen der Imine ab. Obwohl der Mechanismus nicht im Detail geklärt ist, scheint das zugegebene achirale Amin den gebildeten Komplex aus Titankatalysator und chiralem Aminoprodukt zu spalten. Ein typisches Beispiel für die hocheffiziente asymmetrische Buchwald-Hydrosilylierung, bei dem ein Enantiomerenüberschüß von 99% *ee* erreicht wurde, ist in Schema 3 gezeigt.

3.2. Pyridin-*N*-oxide

Lösungen für industrielle Anwendungen der asymmetrischen Katalyse, hier die Mangan-Salen-katalysierte asymmetrische

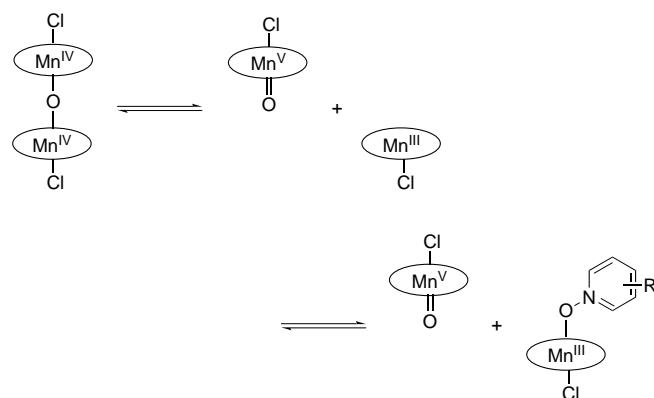
Epoxidierung von Olefinen, wurden kürzlich durch Arbeitsgruppen bei Merck & Co., Inc.,^[20] und SmithKline Beecham Pharmaceuticals^[21] ausgearbeitet. Beide Gruppen greifen dabei auf Pyridin-*N*-oxidderivate als Zusatz zurück. Als Oxidationsmittel kommt eine wäßrige Natriumhypochlorit-Lösung zum Einsatz. Nach einem Screening mehrerer Pyridin-*N*-oxide konnte die Gruppe bei Merck zeigen, daß für die Mangan-Salen-katalysierte asymmetrische Epoxidierung von Inden der Zusatz von 4-(3-Phenylpropyl)pyridin-*N*-oxid (P_3NO , Schema 4)



Schema 4.

die besten Ergebnisse liefert. Das resultierende Indenoxidprodukt ist ein chiraler Baustein für den HIV-Proteaseinhibitor Indinavir.

Für die Synthese von 2,2-Dimethyl-6-pentafluorethylchromenoxid über eine Salen-Komplex-katalysierte enantioselektive Epoxidierung hat sich dagegen Isochinolin-*N*-oxid als geeigneter Zusatz erwiesen. Die Katalysatorkonzentration konnte dabei auf bemerkenswerte 0.1–0.4 Mol-% gesenkt werden. Tatsächlich war über den günstigen Einfluß von Pyridin-*N*-oxidderivaten auf die Enantioselektivität schon zuvor berichtet worden.^[22] Die Wirkung der *N*-Oxid-Additive wurde anhand der in Schema 5 gezeigten Gleichgewichte erklärt.^[23] Der aktive (*salen*)Mn^V=O-Komplex kuppelt



Schema 5. Vorgeschlagene Rolle von Pyridin-*N*-oxiden in mangankatalysierten Epoxidierungen.^[23]

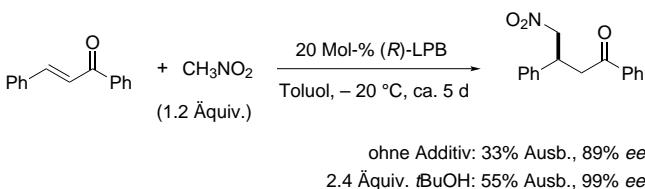
dabei vermutlich reversibel an einen Mn^{III}-Komplex, wodurch ein inaktives μ -Oxo-Dimer entsteht. Durch die additive Bindung eines Pyridin-*N*-oxid-Derivats an das koordinativ ungesättigte Mn^{III}-Zentrum wird das Gleichgewicht zugun-

sten des Mn^V-Oxo-Intermediats verschoben. Wegen der erhöhten Konzentration an aktiver Mn^V-Oxospezies sollte die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht sein.

Erst kürzlich wurden von Komatsu et al. Pyridin-N-oxide als Additiv für die asymmetrische Aziridinierung von Styrol-derivaten durch Transfer eines Stickstoffatoms von einem chiralen Nitrido-Mangankomplex eingesetzt.^[24] Diese Reaktion kann jedoch (noch) nicht katalytisch geführt werden.

3.3. Alkohole

Selbst einfache Alkohole wie *tert*-Butylalkohol wurden erfolgreich als Additive eingesetzt, wobei ausgeprägte und überraschende Ligandeneffekte beobachtet wurden.^[25] Die durch einen chiralen Lanthan-Kalium-BINOL-Komplex (LPB-Komplex; BINOL = 1,1'-Binaphthol) katalysierte asymmetrische Michael-Addition von Nitromethan an Chalcon verläuft in 33 % Ausbeute und mit 89 % ee. Nach Zugabe von 2.4 Moläquivalenten *tert*-Butylalkohol (entsprechend 12 Äquivalenten bezogen auf die Katalysatormenge) verbesserte sich die Ausbeute auf 55 %, und der Enantiomerenüberschuß erreichte 99 % ee (Schema 6). Hier hatte die

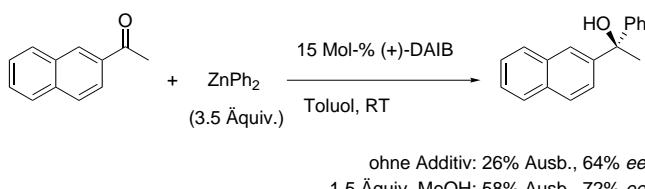


Schema 6. Michael-Addition von Nitromethan an Enone.^[25]

genaue Menge des Additivs keinen signifikanten Einfluß auf die Ausbeute und den Enantiomerenüberschuß (mit 20–480 Mol-% Additiv wurden ähnliche Ergebnisse erhalten). Eine ähnliche Verbesserung mit *tert*-Butylalkohol als Zusatz wurde auch mit dem Substrat 4-Chlorochalcon erhalten, was nahelegt, daß der beobachtete Effekt generell auftritt.

Durch Zugabe von *tert*-Butylalkohol konnten auch die Ausbeuten und ee-Werte einer asymmetrischen Heck-Reaktion überraschend verbessert werden.^[26] Was den Mechanismus betrifft, wurde hier vorgeschlagen, daß das Additiv eine spezifische Substrat-Palladium-Wechselwirkung unterbindet, welche andernfalls zu Oxidations-Nebenprodukten führt.

Es wurde auch berichtet, daß selbst beim Einsatz von Organometallreagentien ein Additiv mit aciden Protonen, wie Methanol, die Katalyse begünstigen kann. So untersuchten Dosa und Fu die katalytische asymmetrische Addition von ZnPh₂ an Ketone, wobei die chirale Information vom einem Aminoalkohol (3-*exo*-(Dimethylamino)isoborneol, DAIB) stammte (Schema 7).^[27] Obwohl ohne Additive eine vielver-



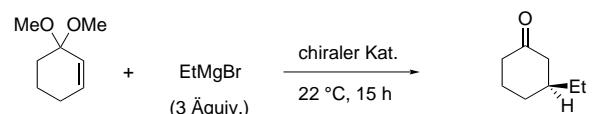
Schema 7. Addition von ZnPh₂ an Ketone.^[27]

sprechende Enantioselektivität erzielt wurde (64 % ee), war doch die Ausbeute nur sehr mäßig (26 %). Mit 1.5 Äquivalenten MeOH betrug bei dem in Schema 7 gezeigten Substrat die Ausbeute 58 % und der ee-Wert 72 %. Für andere Substrate konnten durch Zusatz von MeOH ee-Werte bis zu 91 % erzielt werden. Das Additiv wurde vor der Reaktion zu der Mischung aus DAIB, ZnPh₂ und Toluol gegeben und verändert möglicherweise die Art der Zinkspezies in Lösung. Wie häufig zu beobachten, wenn in die Katalysatorstruktur Metallalkoxide eingebaut sind, besteht auch hier ein nicht-linearer Zusammenhang zwischen den ee-Werten des Produkts und denen des Katalysators.

3.4. P-Additive

3.4.1. Phosphane

Überraschenderweise scheinen die unterschiedlichsten Reaktionstypen potentiell empfänglich für eine Verbesserung durch Additive zu sein. Über eine systematische Untersuchung, in diesem Fall über den Einfluß verschiedener achiraler Phosphanzusätze auf die Enantioselektivität einer Ni-katalysierten asymmetrischen Addition von Grignard-Verbindungen an ungesättigte cyclische Acetale (Schema 8),



5 Mol-% [(S,S)-(chiraphos)NiCl₂]: 80% Ausb., 10% ee

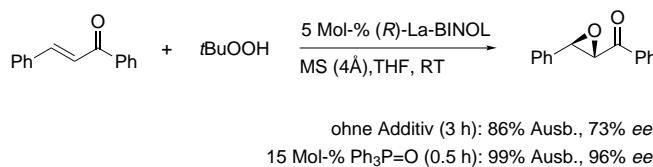
5 Mol-% [(PPh₃)₂NiCl₂], 5 Mol-% (S,S)-Chiraphos: 90% Ausb., 85% ee

Schema 8. Addition von Grignard-Verbindungen an ungesättigte cyclische Acetale.^[28]

wurde von Hoveyda et al. berichtet.^[28] Um zu versuchen, eine „Hintergrundreaktion“, die auf die Aktivität achiraler Katalysatorspezies zurückzuführen ist, zu vermeiden, haben die Autoren zunächst vor der Verwendung den katalytisch aktiven (S,S)-(chiraphos)NiCl₂-Komplex isoliert (chiraphos = 2,3-Bis(diphenylphosphanyl)butan). Er wurde ausgehend von [(PPh₃)₂NiCl₂] und (S,S)-Chiraphos hergestellt. Später allerdings fanden die Autoren, daß in einigen Fällen der in situ hergestellte Katalysator wegen der zusätzlich in der Mischung vorhandenen achiralen Phosphanliganden zu wesentlich besseren Selektivitäten führte (siehe Schema 8). ee-Werte zwischen <5 % und 82 % wurden dann für eine Modellreaktion erhalten, bei der dem (S,S)-(Chiraphos)-NiCl₂-Katalysator unterschiedliche Phosphane zugegeben wurden.

3.4.2. Phosphanoxide

Ein ausgeprägter Einfluß der Liganden auf die Enantioselektivität einer durch einen chiralen Lanthankomplex katalysierten asymmetrischen Epoxidierung von Enonen wurde von Inanaga und Mitarbeitern beschrieben (Schema 9).^[29] Durch einfache Zugabe von Triphenylphosphanoxid konnte bei der



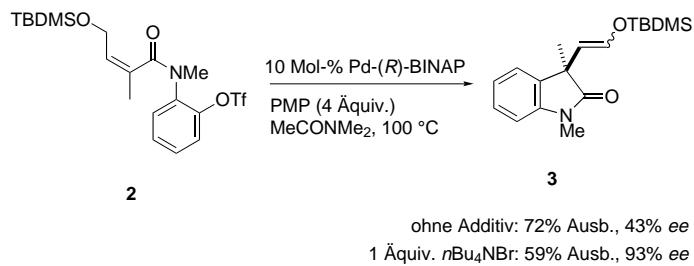
Reaktion von Chalcon der *ee*-Wert der Epoxidprodukte von 73 % (ohne Additiv) auf 96 % verbessert werden, wobei gleichzeitig die Ausbeute von 86 auf 99 % gesteigert wurde. Es ist vielleicht aufschlußreich, auf die Empfindlichkeit des Prozesses von der genauen Art des Additivs einzugehen. Während mit Tri-*p*-tolylphosphinoxid als Zusatz ähnlich gute Ergebnisse erzielt wurden (95 % Ausbeute und 94 % *ee* nach 1 h), fiel der *ee*-Wert mit Tri-*o*-tolylphosphinoxid auf 73 % (96 % Ausbeute), und mit *n*-Butylphosphinoxid wurden nahezu die gleichen Resultate wie ohne Zusatz erhalten (88 % Ausbeute und 73 % *ee*). Die Methode kann ganz allgemein auch auf andere Enone angewendet werden. Um die Wirkungsweise der Zusätze zu deuten, wurde vorgeschlagen, daß das Additiv möglicherweise eine Oligomerisierung des Katalysators verhindert (die Metallvorstufe wurde zu einer Mischung aus Phosphinoxid und Ligand gegeben) oder daß es den Katalysator nach seiner Bildung deoligomerisiert. Die Menge an Molekularsieb (MS) hatte ebenfalls einen ausgeprägten Einfluß auf die Enantioselektivität. Hier sind noch weitere Experimente vonnöten, um zu klären, wie selbst Molekularsiebe den *ee*-Wert beeinflussen können. Um in der Praxis katalytische Prozesse optimieren zu können, ist es nötig zu wissen, ob die Dissoziation der Produkte beispielsweise kinetisch begünstigt wird oder ob Molekularsiebe vielleicht nur die genaue Menge an Wasser kontrollieren.^[30]

Phosphinoxid-Additive waren auch bei der Cyanosilylierung von Aldehyden mit einem neuartigen, generell bei aromatischen, aliphatischen und α,β -ungesättigten Aldehyden einsetzbaren Lewis-Base/Lewis-Säure-Katalysator von Vorteil, wobei sehr hohe *ee*-Werte erzielt wurden.^[31] Die *ee*-Werte lagen dabei zunächst unter 10 %, bei der Addition von Phosphinoxid und sehr langsamer Zugabe des Substrates (Spritzen-Dosierapparat) wurden die Produkte dann allerdings mit bis zu 98 % *ee* und sogar in verbesserten Ausbeuten erhalten.

3.5. Ionische Additive

3.5.1. Halogenide

Ein klares Bild der Wirkung von Salzzusätzen wie Tetrabutylammoniumhalogeniden wurde von Overman und Poon für die asymmetrische Heck-Reaktion gezeichnet.^[32] Die Cyclisierung des (*Z*)-Butenylanilidtriflates **2** mit Pd-(*R*)-BINAP führt zum (*R*)-Oxindol **3** mit 43 % *ee* (Schema 10). Nach Zugabe von nur 1 Moläquivalent Tetrabutylammoniumbromid wurde **3** mit beachtlichen 93 % *ee* erhalten. In Gegenwart eines derartigen Halogenidzusatzes wird der entscheidende Insertionsschritt der Reaktion auf einen neutralen Weg – über eine neutrale Zwischenstufe – umgeleitet. (Dagegen wird in Gegenwart von Silbersalzen gewöhnlich ein

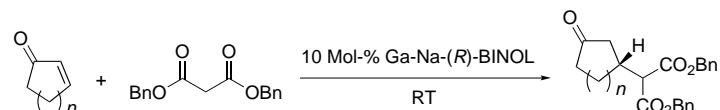


kationischer Reaktionsweg bevorzugt.) Im Falle des Substrates **2**, scheint der Weg über die neutrale Zwischenstufe mit wesentlich höherer Stereoselektivität abzulaufen als der kationische, was zu Produkten mit hohen *ee*-Werten führt. Eine derartig verbesserte Unterscheidung zwischen zwei konkurrierenden Reaktionswegen mit unterschiedlich hoher Stereoselektion scheint eine der häufigeren Gründe zu sein, weshalb achirale Additive so wirkungsvoll sein können.

In einem vorhergehenden Beitrag zeigten Ashimori und Overman, daß beide Enantiomere eines zu **3** ähnlichen Spirooxindols hergestellt werden können, obwohl die gleiche chirale Information ((*R*)-BINAP) verwendet wird. Nur in Abhängigkeit vom zugegebenen Additiv verändert sich der *ee*-Wert von 71 % mit Ag₃PO₄ auf 66 % des entgegengesetzten Enantiomers mit 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin als Zusatz.^[33]

3.5.2. NaOR/BuLi

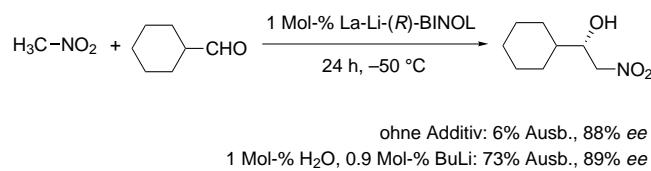
Es wurde berichtet, daß Heterodimetallkomplexe mit zusätzlichen (katalytischen) Mengen an NaOrBu oder BuLi durch Selbstorganisation Katalysatoren mit besserer Effizienz bilden.^[34] Die Ergebnisse solch verbesserter Effektivität in einer asymmetrischen Michael-Reaktion bei Verwendung eines Ga-Na-(*R*)-BINOL-Komplexes sind in Schema 11 gezeigt. Mit Natriumbibenzylmalonat (9 Mol-%) statt NaOrBu wurden ähnliche Ergebnisse erzielt.



<i>n</i> = 1:	ohne Additiv (72 h): 32% Ausb., 89% ee
	9 Mol-% NaOrBu (22 h): 96% Ausb., 98% ee
<i>n</i> = 2:	ohne Additiv (143 h): 45% Ausb., 98% ee
	9 Mol-% NaOrBu (21 h): 87% Ausb., 98% ee
<i>n</i> = 3:	ohne Additiv (73 h): nur Spuren an Produkt
	9 Mol-% NaOrBu (73 h): 79% Ausb., >99% ee

Schema 11. Michael-Reaktion.^[34]

Mit einer ähnlichen Strategie zur Aktivierung konnte auch die katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion erheblich verbessert werden (Schema 12). Dazu wurde vorgeschlagen, daß durch die Kombination von zugegebenem Wasser und BuLi eine LiOH-Spezies gebildet wird, die in die La-Li-BINOL-Struktur eingebaut wird.

Schema 12. Nitroaldolreaktion.^[34]

Noyori et al. haben schon früher gezeigt, daß der Zusatz von KOtBu oder KOH in Verbindung mit Diaminliganden sich sehr günstig auf die enantioselektive Hydrierung aromatischer Ketone auswirkt. Ganz ausgezeichnete Ausbeuten und ee-Werte wurden hier mit dem entsprechenden BINAP-Ru^{II}-Katalysatorsystem erhalten.^[35]

Da beispielsweise BuLi als Additiv sehr reaktiv ist, mag es in vielen Fällen nicht ohne weiteres anwendbar sein. Man könnte jedoch vorschlagen, daß es dennoch zunächst allgemein interessant sein könnte, recht reaktive Spezies zu einer Katalysatormischung zu geben, da eine Umwandlung in nützliche Additive auch *in situ* erfolgen könnte (BuLi zu LiOH).

3.5.3. Essigsäure und Halogenide

Ein neues Katalysatorsystem, welches zur Zeit auch technisch für die homogene enantioselektive Hydrierung angewendet wird, wurde in den vergangenen Jahren von einer Forschungsgruppe bei Ciba-Geigy entwickelt.^[36] Essigsäure und Iodide (zugefügt als Bu₄NI) waren hierzu als entscheidende Additive nötig. Einige wichtige Acylanilid-Pestizide – das wichtigste ist dabei das Herbizid Metolachlor^[37] – können enantioselektiv über eine asymmetrische Hydrierung von *N*-Aryliminen synthetisiert werden. Allerdings war die Aktivität bestehender chiraler Katalysatorsysteme bei weitem zu gering. Der Einsatz einer neuen Klasse von Iridium-Ferrocenyl-Diphosphan-Komplexen, welche sich als sehr stabil unter den Reaktionsbedingungen erwiesen, führte zu sehr aktiven und produktiven Katalysatoren. Der Durchbruch auf dem Weg zu einem Produktionsprozeß für Metolachlor wurde jedoch erst bei gleichzeitiger Zugabe sowohl von Essigsäure als auch von Iodiden erzielt. Die Optimierung der Liganden ergab, daß $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{Xyliphos}$ ^[38] (cod = 1,5-Cyclooctadien; Xyliphos = (R)-1-[*(S*)-2-(Diphenylphosphanyl)ferrocenyl]ethyldi(3,5-dimethylphenyl)phosphan) der optimale Katalysator war und daß bei einem Wasserstoffdruck von 80 bar und einem beachtlich hohen Substrat/Katalysator-Verhältnis von 750000–1000000 der Umsatz nach 3 bis 4 h bei 50 °C vollständig war. Die optischen Ausbeuten waren nur mäßig (78% ee), aber der TOF-Wert war hervorragend (350000 h⁻¹). Eine Erklärung, warum Iodid und Säure einen so bemerkenswerten (synergetischen) Effekt haben, ist schwierig. Bis jetzt konnte der Mechanismus noch nicht im Detail geklärt werden.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Eine Reihe von aktuellen Beispielen, wie die Zugabe von z.B. N-Basen, Alkoholen, Phosphanen, Phosphanoxiden, Py-

ridin-*N*-oxiden, Halogeniden oder Essigsäure asymmetrisch-katalytische Reaktionssysteme positiv beeinflussen kann, wurde vorgestellt. Wir haben in unserer Übersicht absichtlich ganz verschiedene organische Reaktionen und Additive eingeschlossen, wohl wissend, daß jeder Fall sich vom anderen unterscheiden kann und mechanistische Übereinstimmungen noch nicht einmal für ein und dasselbe Additiv vorliegen können.

Nur schwach koordinierende Liganden (z.B. Phosphanoxide oder Pyridin-*N*-oxide) gehören möglicherweise zu den aussichtsreichsten Kandidaten für zukünftige Additive. In einigen Fällen könnten solche Liganden zeitweilig, wenn der Katalysator „ruht“, freie reaktive Koordinationsstellen des Katalysators besetzen. Man könnte daraus möglicherweise eine generell anwendbare Methode zum Schutz oder zur Stabilisierung des Katalysators entwickeln.^[39]

Bis heute wird in vielen Fällen das Additiv eher durch Zufall als durch rationale Vorhersage gefunden. Die hier vorgestellten jüngsten Entwicklungen und Reaktionssysteme sollten sowohl Ideen für die Optimierung von Prozessen in der Industrie liefern als auch von ganz praktischer Bedeutung für ähnliche Forschungsprojekte über asymmetrische Reaktionen im allgemeinen sein.^[40] Sicherlich ist das dringendste Anliegen der akademischen Forschung in der asymmetrischen Katalyse, die Mengen an Katalysator gezielt zu verringern – Additive könnten hierbei eine wichtige Rolle spielen.

E.M.V. und H.G. danken der Japanese Society for the Promotion of Science (JSPS) bzw. der Japan Science and Technology Corporation (JST) für Postdoc-Stipendien.

Eingegangen am 27. November 1998 [A 321]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1570–1577

- [1] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [2] a) R. Noyori, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187–208; b) R. Noyori, *Science* **1990**, *248*, 1194–1199; c) M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629–631.
- [3] a) S. Akutagawa in *Organic Synthesis in Japan: Past, Present, and Future* (Hrsg.: R. Noyori, T. Hiraoka, K. Mori, S. Murahashi, T. Onoda, K. Suzuki, O. Yonemitsu), Tokyo Kagaku Dozin, Tokyo, **1992**, S. 75; b) S. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, T. Sato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4897–4905.
- [4] a) T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2599–2602; b) T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 685–688.
- [5] a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976; b) E. N. Jacobsen in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. Stone, E. Wilkinson), Pergamon, New York, **1995**, S. 1097.
- [6] H.-U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 2 (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, S. 994.
- [7] a) Beispielsweise wird KOH/Amin verwendet, um die Verteilung der Nebenprodukte in Hydroformylierungen zu kontrollieren: C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 2 (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, S. 74. b) Additive, die für die Hydridomerisierung von Butadien verwendet werden, sind ein weiteres Beispiel: N. Yoshimura in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 2 (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, S. 351. c) Streng genommen sollten Zusätze nur in katalytischer Menge als Additiv bezeichnet werden.

- werden, andernfalls (>1 Moläquiv.) sind sie eher Teil einer besonderen Lösungsmittelmischung.
- [8] Der chirale Ligand kann selbstverständlich bereits auch allein die katalytische Reaktion beschleunigen (ligandenbeschleunigte Katalyse, LAC): D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059–1070.
- [9] Wie wichtig der Grad der Assoziation des Katalysators ist, wird anhand von Beispielen deutlich, bei denen die Konzentration einen direkten Einfluß auf den *ee*-Wert hatte: a) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363–2364; b) Y. Jiang, L. Gong, X. Feng, W. Hu, W. Pan, Z. Li, A. Mi, *Tetrahedron* **1997**, *42*, 14327–14338.
- [10] Siehe z. B.: M. Nakajima, M. Saito, M. Shiro, S.-I. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419–6420.
- [11] Siehe z. B.: S. Casolari, P. G. Cozzi, R. Orioli, E. Tagliavini, A. Umani-Ronchi, *Chem. Commun.* **1997**, 2123–2124.
- [12] Untersuchung zur Rolle von Molekularsieb: M. Terada, Y. Matsumoto, Y. Nakamura, K. Mikami, *Chem. Commun.* **1997**, 281–282.
- [13] a) T. Iida, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4783–4784; b) Y. Koga, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1227–1230.
- [14] Es gibt einige andere Beispiele, wo N-Basen einen starken Einfluß auf die Selektivität der Reaktion hatten, siehe etwa: a) S. Kobayashi, M. Kawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5840–5841; b) D. A. Evans, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6452–6453.
- [15] Q. Jiang, Y. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1203–1207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1100–1103.
- [16] M. Sugiura, T. Nakai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2462–2464; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2366–2368.
- [17] a) T. Hanamoto, H. Furuno, Y. Sugimoto, J. Inanaga, *Synlett* **1997**, 79–80. b) Für einen wichtigen Beitrag über N-Basen-Additive, in dem die Synthese beider Enantiomere einer Verbindung unter Verwendung nur einer Quelle für die chirale Information und unter Zusatz von achiralen Liganden beschrieben wird, siehe: S. Kobayashi, H. Ishitani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4083–4084.
- [18] X. Verdaguer, U. E. W. Lange, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1174–1177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1103–1107.
- [19] X. Verdaguer, U. E. W. Lange, M. T. Reding, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6784–6785.
- [20] C. H. Senanayake, G. B. Smith, K. M. Ryan, L. E. Fredenburgh, J. Liu, F. E. Roberts, D. L. Hughes, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3371–3274.
- [21] D. Bell, M. R. Davies, F. J. L. Finney, G. R. Green, P. M. Kincey, I. S. Mann, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3895–3898.
- [22] a) R. Irie, Y. Ito, T. Katsuki, *Synlett* **1991**, 265–266; b) B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378–4380.
- [23] E. N. Jacobsen, L. Deng, Y. Furukawa, L. E. Martinez, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4323–4334.
- [24] S. Minakata, T. Ando, M. Nishimura, I. Ryu, M. Komatsu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3596–3598; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3392–3394.
- [25] K. Funabashi, Y. Saida, M. Kanai, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7557–7558.
- [26] K. Kondo, M. Sodeoka, M. Mori, M. Shibasaki, *Synthesis* **1993**, 920–930.
- [27] P. I. Dosa, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 445–446.
- [28] E. Gomez-Bengoa, N. M. Heron, M. T. Didiuk, C. A. Luchaco, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7649–7650.
- [29] a) K. Daikai, M. Kamaura, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7321–7322; b) M. Bougauchi, S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2329–2330.
- [30] a) S. Watanabe, Y. Kobayashi, T. Arai, H. Sasai, M. Bougauchi, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7353–7356.
- [31] Y. Hamashima, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [32] L. E. Overman, D. J. Poon, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 536–538; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 518–521.
- [33] A. Ashimori, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4571–4572.
- [34] T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368–1372.
- [35] T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675–2676.
- [36] a) F. Spindler, B. Pugin, H.-P. Jalett, H.-P. Buser, U. Pittelkow, H.-U. Blaser, *Chem. Ind. (Dekker)* **1996**, *68*, 153–166; b) F. Spindler, H.-U. Blaser in *Transition Metal for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), WILEY-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 1.1.4.
- [37] G. M. Ramos Tombo, D. Bellus, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1219–1241; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1193–1215.
- [38] Solche Ferrocenyldiphospholanliganden könnten möglicherweise wegen ihrer komplexen Struktur insbesondere mit Blick auf das Metallzentrum besonders empfindlich auf Additive reagieren.
- [39] Amine könnten dennoch in Zukunft ganz allgemein die wichtigsten Additive sein.
- [40] Yu et al. verwenden ein anderes interessantes Additiv (*i*PrSB*E*t₂), das hier vielleicht besser als zusätzliches, achirales Reagens zu bezeichnen ist, z. B. für die katalytische asymmetrische Allenylierung: G.-M. Yu, S. K. Yoon, K. Baek, J.-Y. Lee, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2504–2506; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2392–2395.