

Zum Mechanismus der Komplexbildung von wasserlöslichen Eisen(III)-porphyrinen: eindeutige Beweise für einen dissoziativen Wasseraustausch durch eine ^{17}O -NMR-Studie unter hohem Druck**

Thorsten Schneppensieper, Achim Zahl und Rudi van Eldik*

Porphyrinkomplexe von Übergangsmetallen finden eine große Beachtung durch viele Arbeitsgruppen, besonders wegen ihrer katalytischen Eigenschaften in Oxidationsreaktionen.^[1–3] Von fundamentalem Interesse ist dabei ihre hohe Reaktivität, verbunden mit der Fähigkeit zu schnellen Ligandenaustauschprozessen und den Redoxreaktionen, die einen wesentlichen Teil ihrer Chemie in flüssiger Phase kennzeichnen.^[4–6] Die untersuchten Eisenporphyrine sind bekannte Modellkomplexe für eine Vielzahl von Enzymen und Proteinen. Diese Häm-Proteine haben eine große Bandbreite an Aufgaben, und man geht davon aus, dass axiale Liganden am Eisenzentrum eine Schlüsselrolle bei der Funktion der Häm-Proteine spielen. Besonderes interessant sind oxidierende Enzyme wie Peroxidasen, Cytochrom P-450 und die Katalasen.^[7–8] Darüber hinaus gibt es mehrere Berichte über die besondere Rolle der Metalloporphyrine, wie Cytochrome, Oxidasen,^[9] Nitrilhydrasen^[10] und Katalasen,^[11] als Zielmoleküle in der Biologie von Säugetieren. Mechanistische Studien über das Substitutionsverhalten verschiedener Metalloporphyrine sind bereits in Übersichtartikeln beschrieben worden.^[12, 13]

1980 untersuchten Hunt und Mitarbeiter^[14] die Wasseraustauschreaktion von zwei wasserlöslichen Fe^{III}-Porphyrinen mit der ^{17}O -NMR-Methode. Beide Komplexe, *meso*-Tetrakis(*N*-methyl-4-pyridyl)porphin (H_2TMPyP) und *meso*-Tetrakis(*p*-sulfonatophenyl)porphin (H_2TPPS), zeigten eine um mehrere Größenordnungen schnellere Wasseraustauschreaktion als das aquatisierte Fe^{III}-Ion in saurer Lösung.^[15] Beide Komplexe galten als Modellverbindungen in der Porphyrinchemie in wässrigen Lösungen, weil dort die Wechselwirkungen des axialen Wassers mit dem Metallzentrum von grundätzlicher Bedeutung für Ligandenaustausch- und Redoxprozesse sind. Der schnelle Wasseraustausch ist durch signifikant positive Aktivierungsentropien gekennzeichnet, aber es wurden keinerlei mechanistische Schlussfolgerungen aus diesen Daten abgeleitet.

In der Zwischenzeit hat die Entwicklung der kinetischen Methode bei hohem Druck entschieden zur Aufklärung

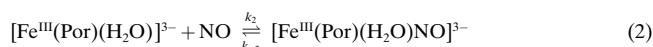
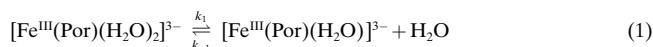
[*] Prof. Dr. R. van Eldik, Dipl.-Chem. T. Schneppensieper, Dr. A. Zahl
Institut für Anorganische Chemie
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Egerlandstraße 1, 91058 Erlangen (Deutschland)
Fax: (+49) 9131-8527387
E-mail: vaneldik@chemie.uni-erlangen.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Max-Buchner-Forschungsstiftung unterstützt.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

anorganischer Reaktionsmechanismen beigetragen.^[16] Das gilt in besonderem Maße für Lösungsmittelaustauschreaktionen.^[17] Nach unserem Wissensstand wurde bislang noch keine NMR-spektroskopische kinetische Untersuchung bei hohem Druck an wasserlöslichen Porphyrinkomplexen durchgeführt. Einige mechanistische Informationen derartiger Reaktionen konnten indirekt über Ligandensubstitutionsreaktionen mit Komplexen vom Typ $[\text{M}(\text{TPPS})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3-}$ und $[\text{M}(\text{TMPyP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{5+}$ ($\text{M} = \text{Co}^{\text{III}}$, Rh^{III} , Cr^{III} ^[18–20]) erhalten werden. In diesen Reaktionen wurde das Wasser schnell durch Thioharnstoff oder Thiocyanat substituiert, wobei stark positive Aktivierungsvolumina auftraten. Auf der Grundlage der ermittelten Daten wurde ein dissoziativer Mechanismus für die Ligandensubstitution angenommen, wobei aber eine genaue Unterscheidung zwischen einem dissoziativen Austausch (I_d) und einem rein dissoziativen (D) Reaktionsweg nicht möglich war.

Ford und Mitarbeiter^[21] haben mit Hilfe der Laserblitzlicht-Photolyse die reversible Bindung von NO an $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPPS})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3-}$ und $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TMPyP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3-}$ (TMPyP = *meso*-Tetrakis(sulfonatomesityl)porphin) untersucht. Anhand der durch die Blitzlicht-Photolyse ermittelten, stark positiven Aktivierungsvolumina für die „On“- und die „Off“-Reaktion wurde ein dissoziativer Mechanismus für die Reaktion vorgeschlagen. Die Interpretation der Daten erfolgt unter der Annahme eines rein dissoziativen (D) Mechanismus und enthält die Reaktionsschritte (1) und (2).



Unter den gewählten experimentellen Bedingungen ist $k_{\text{on}} = k_1 k_2 [\text{NO}] / k_{-1}$ und $k_{\text{off}} = k_{-2}$. Die Auswirkung des Drucks auf k_{on} resultiert in einem positiven Aktivierungsvolumen von $+13 \pm 1$ und $+8.3 \pm 1.5 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ für Por = TMPyP bzw. TPPS. Diese Werte unterstreichen den allgemeinen dissoziativen Charakter der Reaktion. Die Komplexität des Geschwindigkeitsausdrucks für k_{on} erlaubt aber wegen $\Delta V^+(k_{\text{on}}) = \Delta V^+(k_1) + \Delta V^+(k_2) - \Delta V^+(k_{-1})$ keine weiteren Rückschlüsse. Die Autoren machen, wie in den oben genannten Fällen,^[18–20] die Annahme, dass die Differenz $\Delta V^+(k_2) - \Delta V^+(k_{-1})$ bedingt durch die schnelle Bindung von NO und H_2O erwartungsgemäß sehr klein ist, sodass $\Delta V^+(k_{\text{on}})$ hauptsächlich $\Delta V^+(k_1)$ repräsentiert.

Wir haben nun den Wasseraustausch von $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPPS})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3-}$ **1**, $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TMPyP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{5+}$ **2** und $[\text{Fe}(\text{TPPS})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3-}$ **3** gemäß Reaktion (1) detailliert mit Hilfe der ^{17}O -NMR-Spektroskopie untersucht. Die ausgewählten Porphyrine TPPS, TMPyP und TMPS unterscheiden sich hinsichtlich sterischer und Ladungseffekte und sind somit zur Untersuchung dieser Einflüsse auf den Wasseraustauschprozess geeignet. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme eines dissoziativen Reaktionsmechanismus in allen Fällen und ermöglichen damit eine detailliertere Interpretation der Aktivierungsvolumen für die erwähnten Komplexbildungsreaktionen.

Temperaturabhängigkeit: Die nichtlineare Regression der Daten für die drei untersuchten Porphyrine (siehe

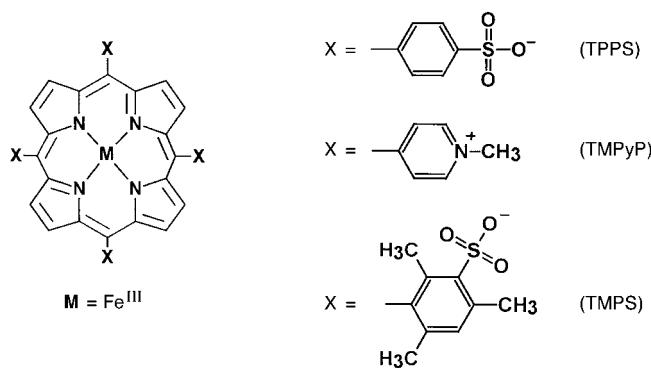


Abbildung 2–4 in den Hintergrundinformationen) liefert die in Tabelle 1 zusammengefassten Aktivierungsparameter. Die größeren Geschwindigkeitskonstanten für den Austausch wurden für die negativ geladenen Komplexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPPS})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3-}$ und $[\text{Fe}(\text{TMPS})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3-}$ mit $k_{\text{ex}} = (2.0 \pm 0.1) \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ bzw. $(2.1 \pm 0.1) \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ bei 298 K gemessen. Die geringere Geschwindigkeitskonstante für den TPPS-Komplex ist verbunden mit einer Erhöhung von ΔH^\ddagger von 61 ± 1 auf $67 \pm 2 \text{ kJ mol}^{-1}$. Das positiv geladene Porphyrin $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TMPyP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{5+}$ ist mit $k_{\text{ex}} = (4.5 \pm 0.1) \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ bei 298 K weniger labil, und der Wert für ΔH^\ddagger steigt weiter auf $71 \pm 2 \text{ kJ mol}^{-1}$. Für alle untersuchten Porphyrine wurde nahezu die gleiche Aktivierungsentropie von $100 \pm 10 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ erhalten. Dieser sehr positive Wert deutet auf die dissoziative Natur des Wasseraustauschmechanismus in allen Fällen hin.

Im Vergleich zu uns fanden Hunt und Mitarbeiter^[14] deutlich kleinere, aber zueinander nahezu gleiche Werte für die Aktivierungsenthalpie der gegensätzlich geladenen Komplexe von TPPS und TMPyP. Zusätzlich war ihr k_{ex} -Wert 20-mal größer für den TPPS- als für den TMPyP-Komplex. Dieser Unterschied wurde einem Entropieeffekt zugeschrieben, da ihre Werte für die Aktivierungsentropie sich deutlich unterschieden. Die Daten von Hunt und Mitarbeiter^[14] wurden unter der Annahme berechnet, dass in beiden Systemen nur ein Wassermolekül am Metallzentrum koordiniert ist. Die später publizierten Ergebnisse zeigen jedoch, dass zwei Wassermoleküle im TMPS-^[22] und im TPPS- wie auch im TMPyP-Komplex^[23] in einer oktaedrischen Koordinationsgeometrie gebunden sind. Diese Annahme könnte zu Abweichungen bei den beschriebenen Geschwindigkeiten und Aktivierungsparametern geführt haben, da die Berechnung der Daten stark von der Zahl der koordinierten

Wassermoleküle abhängt. Zusätzlich ist durch die Verwendung eines 400-MHz-NMR-Spektrometers eine höhere Genauigkeit bei den ermittelten Daten zu erwarten.

Aus unseren Daten ergibt sich eine zu erwartende Steigerung der Austauschgeschwindigkeit k_{ex} um den Faktor 10 durch sterische Behinderung als Folge der sterischen Entlastung bei einem dissoziativ aktivierte Prozess, wohingegen der positiv geladene TMPyP-Komplex 50-mal langsamer reagiert als der TMPS-Komplex. Die Tatsache, dass k_{ex} für die negativ geladenen Komplexe deutlich höher ist als für das TMPyP-System, deutet darauf hin, dass der entscheidende Faktor für die Austauschgeschwindigkeit, neben der sterischen Entlastung, die negative Ladung der peripheren Substituenten ist, welche die Elektronendichte am Metallzentrum erhöhen und die axialen Metall-Ligand-(Wasser)-Bindungen labilisieren.

Druckabhängigkeit: Aus den Daten der Temperaturabhängigkeit werden jeweils geeignete Temperaturen ausgewählt, bei welchen die Druckabhängigkeitsmessungen durchgeführt wurden. Auftragungen von $\ln(1/T_{2r})$ gegen den Druck für alle drei $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{Por})(\text{H}_2\text{O})_2]$ -Komplexe sind in Abbildung 1 ge-

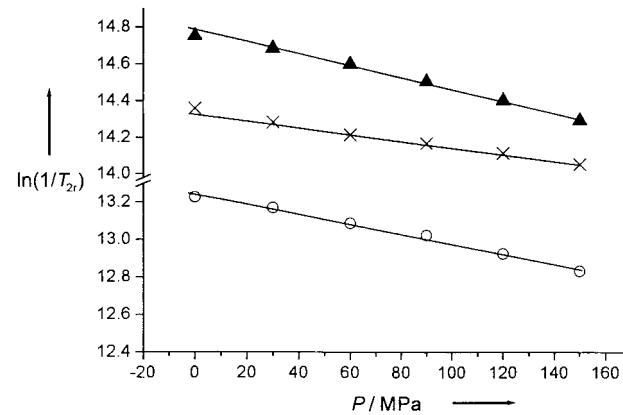


Abbildung 1. Druckabhängigkeit von T_{2r} für den Wasseraustausch an $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPPS})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3-}$ (\circ , 288 K), $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TMPyP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{5+}$ (\times , 318 K) und $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TMPS})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3-}$ (\blacktriangle , 279 K). Für die experimentellen Bedingungen siehe Hintergrundinformationen.

zeigt. In allen Fällen sind die Auftragungen linear innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen. Die Aktivierungsvolumina konnten direkt aus der Steigung ($-\Delta V^\ddagger/RT$) der Geraden ermittelt werden. Für die Komplexe **1** und **2** sind die erhaltenen Werte mit $\Delta V^\ddagger = +7.9 \pm 0.2$ bzw. $+7.4 \pm 0.4 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ sehr ähnlich. Verglichen damit liegt der Wert für

Tabelle 1. Geschwindigkeit und Aktivierungsparameter für die Wasseraustauschreaktionen von Eisen(III)-porphyrinkomplexen. Die angegebenen Fehler sind Standardabweichungen aus dem verwendeten Computerprogramm.

	k_{ex}^{298} [s^{-1}]	ΔH^\ddagger [kJ mol^{-1}]	ΔS^\ddagger [$\text{JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$]	ΔV^\ddagger [$\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$]	$k_{\text{ex}}^{[a]}$ [s^{-1}]	Lit.
$[\text{Fe}(\text{TPPS})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3-}$ 1	$(2.0 \pm 0.1) \times 10^6$ $(1.4 \pm 0.01) \times 10^7$	67 ± 2 57.3 ± 0.4	99 ± 10 84.5 ± 1.3	$+7.9 \pm 0.2^{[b]}$ –	$7.5 \times 10^5/8.5 \times 10^5$ –	diese Arbeit [14]
$[\text{Fe}(\text{TMPyP})(\text{H}_2\text{O})_2]^{5+}$ 2	$(4.5 \pm 0.1) \times 10^5$ $(7.8 \pm 0.1) \times 10^5$	71 ± 2 57.7 ± 0.4	100 ± 6 61.5 ± 1.3	$+7.4 \pm 0.4^{[c]}$ –	$2.1 \times 10^6/2.7 \times 10^6$ –	diese Arbeit [14]
$[\text{Fe}(\text{TMPS})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3-}$ 3	$(2.1 \pm 0.1) \times 10^7$	61 ± 1	100 ± 5	$+11.9 \pm 0.3^{[d]}$	$3.8 \times 10^6/3.9 \times 10^6$	diese Arbeit

[a] Der Wert für k_{ex} , der aus den Daten der Druckabhängigkeit stammt, wurde zum Vergleich mit dem Wert von k_{ex} , der aus der Temperaturabhängigkeit bei Normaldruck resultiert, auf Normaldruck bei der Temperatur, bei der ΔV^\ddagger bestimmt wurde, extrapoliert. [b] Gemessen bei 288 K. [c] Gemessen bei 318 K. [d] Gemessen bei 279 K.

den sterisch anspruchsvolleren Komplex **3** mit $+11.9 \pm 0.3$ deutlich höher (siehe Tabelle 1).

Daraus folgt, dass die gegensätzliche Ladung von Komplex **1** und **2** den Substitutionsmechanismus des koordinierten Wassers nicht beeinflusst, und die ermittelten ΔV^\ddagger -Werte unterstützen die These eines dissoziativen Austauschmechanismus (I_d).^[16, 17] Die Einführung der sterisch anspruchsvollen Mesitylgruppen in **3** erhöht die Wasseraustauschgeschwindigkeit, und der größere positive ΔV^\ddagger -Wert lässt vermuten, dass der Austausch nach einem rein dissoziativen (D) Mechanismus erfolgt. Tatsächlich ist der ermittelte Wert von $+11.9 \pm 0.3 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ für **3** sehr nah an dem maximal möglichen Wert von $+13 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$, der für den rein dissoziativen Wasseraustausch an oktaedrischen Komplexen vorhergesagt worden ist.^[17, 24, 25] Daraus folgt, dass der Grad des Bindungsbruches im Übergangszustand für **3** deutlich größer ist als bei **1** und **2**.

Mit Blick auf die ursprüngliche Motivation dieser Arbeit können wir feststellen, dass unsere Ergebnisse des Wasseraustausches bei den hier untersuchten Porphyrinen in sehr guter Übereinstimmung mit der von Ford und Mitarbeitern angebotenen mechanistischen Interpretation für die Komplexbildung von **1** und **3** mit NO sind.^[21] Deren Werte von $+8.3 \pm 1.5$ und $+13 \pm 1 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ für diese Reaktionen sind so gut wie identisch mit den hier vorgestellten. Ihre Schlussfolgerung, dass der beobachtete Wert für ΔV^\ddagger der Hinreaktion mit NO hauptsächlich den $\Delta V^\ddagger(k_1)$ -Wert für Reaktion (1) entspricht ist absolut richtig, wie die Daten hier belegen. So ist die Komplexbildung von **1** und **3** nicht nur durch die Geschwindigkeit, sondern auch durch den Mechanismus des Wasseraustauschprozesses gesteuert. Wenn diese Reaktion durch strukturelle und elektronische Effekte nach einem I_d - oder D-Mechanismus abläuft, dann verläuft die Komplexbildung mit Nucleophilen wie NO nach dem gleichen Mechanismus.

Der Geschwindigkeit des Wasseraustausches und die assoziierten Aktivierungsenthalpien von Eisen(III)-porphyrinen sind deutlich von der Ladung des Porphins und zu einem kleineren Grad von den sterischen Verhältnissen beeinflusst. Der Mechanismus der Reaktion wird aber durch sterische Faktoren kontrolliert und variiert zwischen einem dissoziativen Austausch und einem rein dissoziativen Mechanismus. Die Labilität der axial gebundenen Lösungsmittelmoleküle in diesem System spielt eine Schlüsselrolle im Substitutionsverhalten von Porphyrinen und anderen Häm-Systemen. Hochdruck-NMR-Methoden sind ein hilfreiches Werkzeug und liefern zu derartigen Prozessen wichtige mechanistische Beiträge. Dies führt zu einem tieferen Verständnis solcher Reaktionen in biologisch relevanten makrocyclischen Systemen wie Metmyoglobin und Cytochrom P-450.

Experimentelles

Die Synthese von $\text{Na}_3[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPPS})(\text{H}_2\text{O})_2]$ $\text{Na}_3\text{-1}$ wurde bereits beschrieben.^[26] $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TMPyP})(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})](\text{PTS})_4$ **2**-(PTS)₄ (PTS = *p*-Toluolsulfonat) und $\text{Na}_3[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TMPS})(\text{H}_2\text{O})_2]$ $\text{Na}_3\text{-3}$ wurden von Frontier Scientific Ltd. Fine Chemicals, Utah, USA, bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet. Ca. 20% angereichertes ¹⁷O-markiertes Wasser (D-Chem. Ltd., Tel Aviv, Israel) wurde für die ¹⁷O-NMR-Wasseraustauschmessungen benutzt. Mit NaClO_4 (Aldrich) wurde die Ionenstärke auf 0.5 M und mit

HClO_4 (**1** und **3**) und Toluolsulfinsäure (**2**) der pH-Wert eingestellt. Im Fall von **2** wurde kein Salz zugefügt, um die Bildung eines Niederschlags zu vermeiden. Die Porphyrinproben wurden durch Zusammengießen abgewogener Mengen an Salz, Perchlorsäure und Wasser hergestellt. Die resultierende Lösung wurde dann in ein NMR-Messrohr überführt. Der pH-Wert wurde durch eine identische Probenvorbereitung mit normalem Wasser bestimmt. Die Messungen des Wasseraustausches wurden bei pH 3 (für **1** und **3**) und pH 1.1 (für **2**) durchgeführt, unter diesen Bedingungen liegt der Komplex in der Lösung ausschließlich in seiner monomeren Aquaf orm vor. Die Konzentrationen der Komplexe lagen bei 3.4×10^{-2} (**1**), 2.0×10^{-2} (**2**) und 3.0×10^{-2} M (**3**).

Eingegangen am 7. November 2000 [Z16050]

- [1] A. P. Hong, D. W. Bahnemann, M. R. Hoffmann, *J. Phys. Chem.* **1987**, 91, 6245.
- [2] B. Meunier, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1411.
- [3] G. Behra, L. Sigg, *Nature* **1990**, 344, 419.
- [4] V. Lepentsiotis, R. van Eldik, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 999.
- [5] V. Lepentsiotis, R. van Eldik, F. P. Prinsloo, J. J. Pienaar, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 2759.
- [6] J. Lee, J. A. Hunt, J. T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7493.
- [7] H. B. Dunford, *Adv. Inorg. Chem.* **1982**, 4, 41.
- [8] Y. Watanabe, J. T. Groves, *The Enzymes*, Vol. 20, Academic Press, San Diego, CA, **1992**, S. 405.
- [9] M. W. J. Cleeter, J. M. Cooper, V. M. Darley-Uスマ, S. Moncada, A. H. V. Scapira, *FEBS Lett.* **1994**, 345, 50.
- [10] T. Noguchi, J. Honda, T. Nagamune, H. Sasabe, Y. Inoue, I. Endo, *FEBS Lett.* **1995**, 358, 9.
- [11] G. C. Brown, *Eur. J. Biochem.* **1995**, 232, 188.
- [12] D. K. Lavallee, *Coord. Chem. Rev.* **1985**, 61, 55.
- [13] M. Hoshino, L. Lavallee, P. C. Ford, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 187, 75.
- [14] I. J. Ostrich, G. Liu, H. W. Dodgen, J. P. Hunt, *Inorg. Chem.* **1980**, 19, 619.
- [15] T. W. Swaddle, A. E. Merbach, *Inorg. Chem.* **1981**, 20, 4212.
- [16] a) A. Drljaca, C. D. Hubbard, R. van Eldik, T. Asano, M. V. Basilevsky, W. J. le Noble, *Chem. Rev.* **1988**, 98, 2167; b) R. van Eldik, C. Dücker-Benfer, F. Thaler, *Adv. Inorg. Chem.* **2000**, 49, 1.
- [17] L. Helm, A. E. Merbach, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 187, 151.
- [18] S. Funahashi, M. Inamo, K. Ishihara, M. Tanaka, *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 447.
- [19] J. G. Leipoldt, R. van Eldik, H. Kelm, *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 4146.
- [20] G. J. Lamprecht, J. G. Leipoldt, T. W. Swaddle, *Inorg. Chim. Acta* **1987**, 129, 21.
- [21] L. E. Lavallee, M. Hoshino, P. C. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12663.
- [22] S.-H. Cheng, Y.-S. Chen, Y. O. Su, *J. Chin. Chem. Soc.* **1991**, 38, 15.
- [23] M. Ivanca, A. G. Lappin, W. R. Scheidt, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 711.
- [24] F. P. Rotzinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5230.
- [25] M. Hartmann, T. Clark, R. van Eldik, *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 9899.
- [26] E. B. Fleischer, J. M. Palmer, T. S. Srivastava, A. Chatterjee, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3162.