

1655/1657(s)  $\text{cm}^{-1}$  (NO); UV/VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 264 sh (29000), 318 (19000), 376 sh (13000), 502 sh (14500), 562 nm (21000); MS (Positivionen-FAB ( $\text{Cs}^+$ ), 3-NBA/Benzol-Matrix):  $m/z$  (%) 1053 (3) [ $\text{M}^+$ ], 614 (100) [ $\{\text{Re}\}^+$ ]. Korrekte Elementaranalyse.

9: Diese Reaktion wurde unter Lichtausschluß durchgeführt. In einem Schlenk-Rohr wurden **8** (0.094 g, 0.089 mmol), Toluol (10 mL), und Hexan (8 mL) auf  $-60^\circ\text{C}$  gekühlt. Dann wurde 1 min lang  $\text{BF}_3$ -Gas durch die Lösung geleitet, wobei ein dunkler Feststoff ausfiel. Die überstehende Lösung wurde mit einer Spritze entfernt, der Feststoff mit Hexan gewaschen ( $3 \times 5$  mL) und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Der Feststoff wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 2$  mL) extrahiert. Die Extrakte wurden über Celite (1 cm) filtriert. Hexan (10 mL) wurde zugefügt und der dunkelbraune Niederschlag abfiltriert und mit Hexan ( $2 \times 2$  mL) gewaschen. Nach Trocknen im Ölpumpenvakuum wurde **9** in 52% Ausbeute (0.051 g, 0.046 mmol) erhalten.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  int.):  $\delta$  = 7.64–7.49 (m, 9H;  $3\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.48–7.36 (m, 6H;  $3\text{C}_6\text{H}_5$ ), 1.95 (s, 15H;  $\text{C}_5(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  int.):  $\delta$  = 296.2 (s; MnC), 220.8 (s; CO), 220.2 (s; CO), 218.4 (d,  $J(\text{C}, \text{P})$  = 12.5 Hz; ReC), 133.2 (d,  $J(\text{C}, \text{P})$  = 10.9 Hz; *o*-Ph), 132.4 (s; *p*-Ph), 129.5 (d,  $J(\text{C}, \text{P})$  = 10.6 Hz; *m*-Ph), 119.1, 110.6, 107.0 (3s; CCCC), 108.5 (s;  $\text{C}_5(\text{CH}_3)_3$ ), 100.4 (s;  $\text{C}_5\text{Cl}_5$ ), 10.0 (s;  $\text{C}_5(\text{CH}_3)_3$ );  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $85^\circ\text{C}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ext.):  $\delta$  = 20.5 (s); IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{KBr}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 2045/2042(s), 2008/1996(s) ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ), 1953/1948(vs) ( $\text{C}=\text{C}=\text{C}=\text{C}$ ), 1718/1705(s)  $\text{cm}^{-1}$  (NO); UV/VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 262 (19000), 370 (12500), 442 sh (33000), 480 (60000), 634 nm (4800); MS (Positivionen-FAB ( $\text{Cs}^+$ ), 3-NBA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Matrix):  $m/z$  (%) 1022 (4) [ $\text{M}^+$ ], 614 (100) [ $\{\text{Re}\}^+$ ].

Eingegangen am 31. Mai 1994 [Z 6986]

- [1] a) H. Lang, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 569–572; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 547–550; b) W. Beck, B. Niemer, M. Wieser, *ibid.* **1993**, *105*, 969–996 bzw. **1993**, *32*, 923–949; c) Hauptgruppenanaloge: H. J. Bestmann, D. Hada-wi, H. Behl, M. Bremer, F. Hampel, *ibid.* **1993**, *105*, 1198–1200 bzw. **1993**, *32*, 1205–1208.
- [2] W. Weng, J. A. Ramsden, A. M. Arif, J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3824–3825.
- [3] N. Le Narvor, C. Lapinte, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 357–359.
- [4] a) Y. Zhou, J. W. Seyler, W. Weng, A. M. Arif, J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8509–8510; b) J. W. Seyler, W. Weng, Y. Zhou, J. A. Gladysz, *Organometallics* **1993**, *12*, 3802–3804.
- [5] Ein ungewöhnlicher Komplex, in dem die Kohlenstoffatome einer gebogenen  $\text{C}_5$ -Einheit an drei, zwei, null, null und drei Cobaltatome koordiniert sind, ist bekannt: G. H. Worth, B. H. Robinson, J. Simpson, *Organometallics* **1992**, *11*, 501–513.
- [6] T.-S. Peng, C. H. Winter, J. A. Gladysz, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 2534–2542.
- [7] J. A. Ramsden, W. Weng, J. A. Gladysz, *Organometallics* **1992**, *11*, 3635–3645.
- [8] Die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Verschiebungen von  $\{\text{Re}^*\}(\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CX})$ -Komplexen sind weit weniger empfindlich gegenüber der Natur von X als die der  $\{\text{Re}^*\}(\text{C}\equiv\text{CX})$ -Analoge.
- [9] A. Wong, P. C. W. Kang, C. D. Tagge, D. R. Leon, *Organometallics* **1990**, *9*, 1992–1994.
- [10] a) S. A. Kur, M. J. Heeg, C. H. Winter, *Organometallics* **1994**, *13*, 1865–1869; b) W. A. Hermann, M. Huber, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *140*, 55–61.
- [11] Analoge Reaktionen mit dem Monochlorcyclopentadienylkomplex  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{Cl})\text{Mn}(\text{CO})_3]$  lieferten Mischungen von **5** und einem schwierig zu reinigenden  $\text{C}_5\text{OMe}$ -Addukt.
- [12] Isoliert durch Fällung mit Hexan oder Ether. Gefunden (zwei unabhängig voneinander hergestellte Proben): C, 44.77–42.64; H, 3.54–3.17; Cl, 12.51–12.41. Berechnet für die Vorstufe **9**: C, 43.33; H, 2.73; Cl, 15.99. Ein UV/VIS-Spektrum zeigte keine charakteristischen Banden bei Wellenlängen  $> 300$  nm außer einem intensiven Tailing. Ein FAB-Massenspektrum zeigte keine Peaks mit höheren  $m/z$ -Werten als 614 ( $\{\text{Re}^*\}^+$ ). IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\tilde{\nu}$  = 1726(s) br, 2043(s), 1974(s), und schwächere nicht aufgelöste Banden bei 1850–2000  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  int.):  $\delta$  = 7.75 (br m;  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 1.95 (s;  $\text{C}_5(\text{CH}_3)_3$ );  $^{31}\text{P}$ -NMR (121 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $85^\circ\text{C}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ext.):  $\delta$  = 22 (br s); ESR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (g) 2.02 (sextett,  $A_{\text{iso}}$  97 G).
- [13] Die Grenzwerte stammen von **3–5** und den Pentamethylcyclopentadienylkomplexen aus Lit. [4a] und [8].
- [14] Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-chemischen Verschiebungen der Einheiten ReC und CMn sind ebenfalls mit dieser Folgerung in Einklang, obwohl die erstere zwischen den Modellverbindungen für die Grenzstrukturen liegt und die letztere mit neutralen Carben- und kationischen Carbinkomplexen des  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Mn}(\text{CO})_2]$ -Fragments verglichen werden muß [2].

## Enantioselektivitätssteigerung bei asymmetrischen Hydrierungen in Wasser unter dem Einfluß von Tensiden oder polymerisierten Micellen\*\*

Arvind Kumar, Günther Oehme\*, Jean Pierre Roque, Manuela Schwarze und Rüdiger Selke\*

Die Hydrierung von schwerlöslichen Verbindungen in Wasser mit mäßig löslichen Rhodium(I)-bisphosphan- oder -bisphosphinigsäureester-Komplexen als Katalysatoren läßt sich durch den Zusatz von lösungsvermittelnd wirkenden Micellbildnern erheblich beschleunigen<sup>[1]</sup>. Bei der asymmetrischen Hydrierung von (*Z*)-2-*N*-Acetyl-amino-zimtsäuremethylester **1f**, dem bisher ausschließlich eingesetzten Substrat, liegt die Enantioselektivität in Wasser in Abwesenheit von Tensiden für alle untersuchten Katalysatoren niedriger als in anderen Lösungsmitteln (insbesondere Alkoholen) und wird durch den Zusatz amphiphiler Stoffe gegenüber der der Blindproben erhöht. Dabei schien es wichtig zu klären, ob diese Erhöhung der Enantioselektivität nur vorgetäuscht ist, z.B. durch Zurückdrängen des selektivitätsmindernden Einflusses unspezifischer Katalysatorverunreinigungen, etwa metallischen Rhodiums, durch die gegenüber den Blindproben stark verkürzten Reaktionszeiten.

Unsere Untersuchungen zur Hydrierung einer größeren Zahl von Substraten **1** mit dem Katalysator **2** ergeben jetzt ein klares

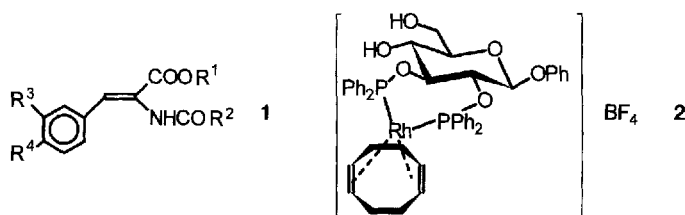


Bild und sprechen deutlich für eine reale Selektivitätserhöhung, vermutlich durch Optimierung der Konformation des in der Micelloberfläche angereicherten Katalysators für den Übergangszustand. Durch Zusatz von Natriumdodecylsulfat (SDS) in unterstöchiometrischen Mengen erhöht sich bei der Hydrierung der Ester **1a–h** die Enantioselektivität auf 96–98% *ee* (*S*)-*N*-Acyl- $\alpha$ -aminosäureester, nahezu unabhängig von der in weitem Bereich streuenden Löslichkeit der Substrate (Tabelle 1). Das entspricht einer Steigerung der durchschnittlichen relativen Enantioselektivität  $Q^{[2]}$  auf das Siebenfache gegenüber dem tensidfreien Blindwert in Wasser:

$$Q = \frac{q(\text{SDS}_{\text{H}_2\text{O}})}{q(\text{blind}_{\text{H}_2\text{O}})} = 7.4 \pm 1.3$$

[\*] Prof. Dr. R. Selke, Dr. A. Kumar<sup>[+]</sup>, M. Schwarze

Max-Planck-Gesellschaft

Arbeitsgruppe „Asymmetrische Katalyse“ an der Universität Rostock

Buchbinderstraße 5–6, D-18055 Rostock

Telefax: Int. + 381/46693-24

Prof. Dr. G. Oehme

Institut für Organische Katalysforschung an der Universität Rostock, e.V.

Prof. Dr. J. P. Roque

Université Montpellier II, Laboratoire de Chimie Organique Physique Montpellier (Frankreich)

[+] Ständige Adresse: Central Drug Research Institute, Lucknow (Indien)

[\*\*] Carbohydrate Phosphinites as Chiral Ligands for Asymmetric Syntheses Catalyzed by Complexes, 11. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Frau H. Burnleit und Herrn P. Barthelemy danken wir für präparative Zuarbeit, Frau Dr. C. Fischer sowie Frau K. Kortus für die chromatographischen Enantioselektivitätsbestimmungen. – 10. Mitteilung: [7].

Tabelle 1. Hydrierung der Substrate **1a–h** und **1n** sowie der Substratsäuren **1i–m** ohne und mit Tensidzusatz.

| Substrat  | R <sup>1</sup>                   | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | L [%] [a] | Hydrierung [b]                |                |                              |                |                        |                        |
|-----------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------|-------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|------------------------|------------------------|
|           |                                  |                |                |                |           | <i>t</i> <sub>1/2</sub> [min] |                | % ee (S)                     |                | <i>Q</i>               | <i>Q'</i> [c]          |
|           |                                  |                |                |                |           | blind<br>in H <sub>2</sub> O  | + 50 mg<br>SDS | blind<br>in H <sub>2</sub> O | + 50 mg<br>SDS |                        |                        |
| <b>1a</b> | C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH | Ph             | MeO            | MeO            | 0.7       | 1170                          | 58             | –                            | 95.6           | –                      | 2.4                    |
| <b>1b</b> | Me                               | Me             | MeO            | MeO            | 1.6       | 2250                          | 151            | 77.2                         | 96.5           | 7.2                    | 1.2                    |
| <b>1c</b> | Et                               | Me             | MeO            | MeO            | 1.9       | 2600                          | 58             | 82.0                         | 97.2           | 6.9                    | 1.7                    |
| <b>1d</b> | Me                               | Me             | MeO            | AcO            | 2.0       | 1500                          | 49             | 83.0                         | 98.1           | 9.7                    | 2.4                    |
| <b>1e</b> | C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH | Ph             | MeO            | HO             | 3.7       | –                             | 20             | –                            | 96.7           | –                      | 3.1                    |
| <b>1f</b> | Me                               | Me             | H              | H              | 21.5      | 390                           | 6              | 83.4                         | 97.2           | 6.4                    | 2.0                    |
| <b>1g</b> | Me                               | Me             | MeO            | HO             | 23.0      | 415                           | 14             | 82.8                         | 97.3           | 6.9                    | 1.9                    |
| <b>1h</b> | C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH | Me             | MeO            | HO             | 31.0      | 429                           | 21             | –                            | –              | –                      | –                      |
|           |                                  |                |                |                |           |                               |                |                              |                | $\bar{Q}$ : 7.4 ± 1.3  | $\bar{Q}'$ : 2.1 ± 0.6 |
| <b>1i</b> | H                                | Ph             | MeO            | HO             | 7.4       | –                             | 67             | –                            | 96.3           | –                      | 1.6                    |
| <b>1j</b> | H                                | Me             | H              | H              | 11.0      | –                             | 13             | –                            | 96.3           | –                      | 1.3                    |
| <b>1k</b> | H                                | Me             | MeO            | AcO            | 24.0      | –                             | 29             | –                            | 95.7           | –                      | 1.1                    |
| <b>1l</b> | H                                | Me             | MeO            | MeO            | 40.0      | –                             | 18             | –                            | 95.6           | –                      | 1.2                    |
| <b>1m</b> | H                                | Me             | H statt Aryl   |                | 40.0      | 87                            | 4              | 78.6                         | 95.9           | 5.7                    | 0.9                    |
|           |                                  |                |                |                |           |                               |                |                              |                | $\bar{Q}'$ : 1.2 ± 0.3 |                        |
| <b>1n</b> | Me                               | Me             | H statt Aryl   |                | 100.0     | 32                            | 3              | 76.8                         | 95.1           | 5.2                    | 1.0                    |

[a] Löslichkeit von **1** als der prozentuale Anteil von 1 mmol, der sich in 15 mL Wasser von 25 °C löst. [b] Hydrierbedingungen: 1 mmol Substrat, 0.01 mmol Katalysator **2**, 15 mL Lösungsmittel, 25 °C, 0.1 MPa H<sub>2</sub>. [c] Errechnet unter Verwendung der Werte für % ee in Methanol aus Lit. [3].

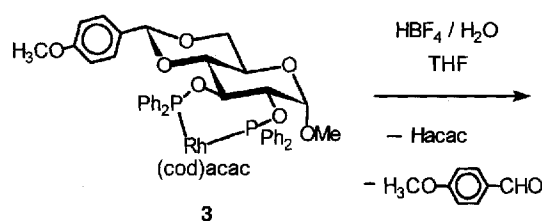
Die relative Enantioselektivität *Q'* zeigt, daß auch die in Methanol ermittelten Enantiomerenüberschüsse (siehe Lit. [3]) noch

$$Q' = \frac{q(\text{SDS}_{\text{H}_2\text{O}})}{q(\text{blind}_{\text{MeOH}})} = 2.1 \pm 0.6$$

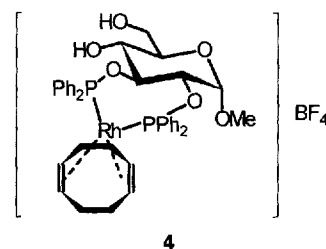
eindeutig übertroffen werden, obwohl die Reaktionsgeschwindigkeit in Methanol generell höher ist. Als Größe *q* ist jeweils das experimentell bestimmte Enantiomerenverhältnis – hier *S/R* – eingesetzt. Für das Vorliegen einer echten Selektivitätssteigerung durch die Micellbildner in Wasser spricht auch der Vergleich mit den ausnahmslos niedrigeren Enantioselektivitäten tensidfreier Hydrierungen in Methanol. Dies gilt, weil sich wegen der hohen Reaktionsgeschwindigkeit in Methanol ein Einfluß denkbarer, wenig aktiver, unspezifischer Katalysatorverunreinigungen nicht auswirken kann.

Eine besonders starke Stütze für unsere Vorstellung von einer realen Selektivitätszunahme unter Tensideinfluß ist der hohe *Q*-Wert von 5.2 für das vollständig wasserlösliche **1n**, da hier auch die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Blindmessung in Wasser schon hoch ist. Die Aktivitätssteigerung um eine Größenordnung läßt sich wohl durch den solubilisierenden Einfluß des Tensids auf den Katalysator erklären. Gegenüber dem Blindwert in Methanol sind bei den Säuren **1i–m** sowie bei **1n** Enantioselektivitätssteigerungen durch SDS-Zusatz nicht mehr sicher zu erkennen ( $Q' = 1.2 \pm 0.3$ ).

Besonders interessant war die Einbeziehung des von uns neu hergestellten Präkatalysators **4** [Gl. (a)]<sup>[4]</sup>, für dessen Synthese die Unterstützung der Hydrolyse durch den elektronischen Einfluß der Methoxyfunktion der Anisyliden-Schutzgruppe essentiell war. Aus der analogen Benzylidenverbindung konnten nur Produkte erhalten werden, die (bei ähnlicher Enantioselektivität) infolge Verunreinigung durch das Ausgangschelat deutlich geringere Aktivitäten in Wasser aufwiesen<sup>[5]</sup>. Dagegen sind mit dem aus der Anisylidenverbindung **3** gewonnenen Produkt **4** wegen dessen guter Löslichkeit die Hydrierzeiten bei den Blindmessungen in Wasser auffallend kurz. Der vollständige Umsatz des Substrats **1f** zu *N*-Acetylphenylalaninmethylester in 1.5 h bei einer Halbwertszeit *t*<sub>1/2</sub> von 33 min berechtigt zu der Annahme, daß unspezifische Hydrierungen den Blindwert der Enantioselektivität von 61.1 % ee (*S*) nicht verfälschen (Tabelle 2).



(a)



4

Auch hier wirkt sich der Zusatz von SDS stark selektivitätserhöhend aus (94 % ee (*S*), *Q* = 7.8).

Die Frage nach den Ursachen für den Einfluß der Amphiphile auf die Stereoselektivität ist nicht einfach zu beantworten, da man einen Einfluß auf die Katalysatorkonformation im Übergangszustand durch spektroskopische Messungen nicht erfassen kann. Eine Änderung des Mechanismus ist für die in der Micelloberfläche agierenden Katalysatoren nicht zu erwarten; die durch Temperaturvariation erhaltene Eyring-Gerade bleibt ohne Knickpunkt. Sehr wahrscheinlich wirken die oberflächenaktiven Substanzen in Form ihrer Micellen, da der Bereich der kritischen Micellbildungskonzentration für eine maximale Steigerung von Aktivität und Enantioselektivität annähernd erreicht werden muß. Man kann jedoch mit weniger Modifikator auskommen, wenn man nach Gleichung (b) aus  $\omega$ -Undecenylsulfat durch Bestrahlung gewinnbare polymerisierte Micellen

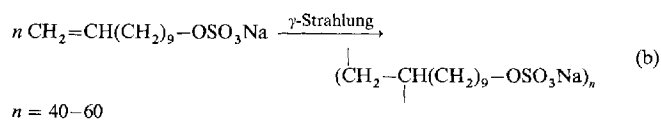
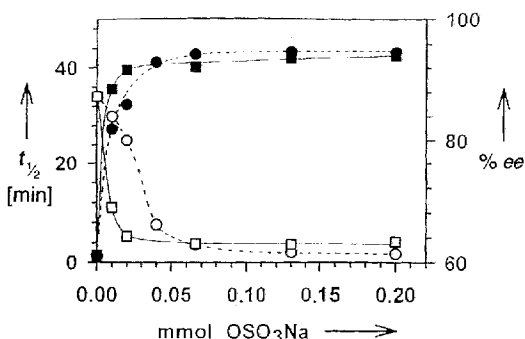


Tabelle 2. Vergleich der aus **2** und **4** abgeleiteten Katalysatoren hinsichtlich ihrer Sensibilität gegenüber Tensidzusatz; 1 mmol Substrat **1f**.

| Tensid   | Lösungsmittel<br>[a] | $t_{1/2}$<br>[min] | [Rh(Ph- $\beta$ -glup-OH)(cod)] <sup>+</sup> <b>2</b> |           |                      |          | [Rh(Me- $\alpha$ -glup-OH)(cod)] <sup>+</sup> <b>4</b> |           |                      |          |
|--|----------------------|--------------------|---|-----------|----------------------|----------|--|-----------|----------------------|----------|
|  |                      |                    | % ee<br>(S)   | $q = S/R$ | H <sub>2</sub> O [c] | MeOH [c] | % ee<br>(S)  | $q = S/R$ | H <sub>2</sub> O [c] | MeOH [c] |
| –  | MeOH                 | 3                  | 94.8  | 37        | –                    | –        | 73.9   | 6.7       | –                    | –        |
| –  | H <sub>2</sub> O     | 390                | 83.4  | 11        | –                    | –        | 61.1   | 4.1       | –                    | –        |
| 0.13 mmol<br>SDS   | H <sub>2</sub> O     | 6                  | 97.1  | 68        | 6.1                  | 1.8      | 94.0   | 32        | 7.8                  | 4.9      |
| 0.13 Moläquiv.<br>SO <sub>3</sub> Na-Gruppen<br>in polymerer Micelle | H <sub>2</sub> O     | 6                  | 95.7  | 46        | 4.1                  | 1.2      | 93.5   | 30        | 7.2                  | 4.5      |

[a] Bedingungen siehe Tabelle 1. [b]  $Q = q(\text{Mic}_{\text{H}_2\text{O}})/q(\text{blind}_{\text{sol.}})$ . [c] Lösungsmittel für den Blindversuch.

einsetzt, die wegen ihrer Stabilität schon in deutlich geringerer Menge analog wirksam sind. Die volle Nutzung des Polymereffekts (Abb. 1) ist an eine vorherige Beladung mit Präkatalysator in Methanol, das anschließend wieder vollständig entfernt wird, gebunden. Diese Präformierung in Methanol wirkt sich wegen der besseren Löslichkeitsverhältnisse auch auf das monomere SDS positiv aus. Der Polymereffekt steigert die Reaktivität hier allerdings weniger stark als im Falle einer Acetalhydrolyse<sup>[6]</sup>.

Abb. 1. Hydrierung von 1 mmol **1f** in 15 mL H<sub>2</sub>O in Gegenwart micellbildender Substanzen mit 0.01 mmol Präkatalysator **4** (Bedingungen siehe Tabelle 1). Offene Symbole:  $t_{1/2}$ , ausgefüllte Symbole: % ee (S); Kreise: SDS als micellbildende Substanz, Quadrate: polymerisierte Micellen mit OSO<sub>3</sub>Na-Gruppen.

Der Präkatalysator **4** zeichnet sich durch das axial stehende Aglycon aus. Wie wir kürzlich zeigen konnten, nimmt bei analogen, durch eine Benzylidengruppe in 4,6-Position des Kohlenhydratrests geschützten Rhodium(I)-Chelatkomplexen vom Typ **3** die optische Induktion in Hydrierungen mit steigender Zahl axialer Substituenten am Pyranosering ab<sup>[7]</sup>. Diese Absenkung der optischen Induktion durch einen axial orientierten Substituenten haben wir nun also auch für das erste der konformativ weniger starren Analoga ohne versteifenden Dioxanring nachgewiesen (Tabelle 2). Die Enantioselektivität solcher konformativ labilen Siebenringchelate erweist sich als sehr sensibel gegenüber einem Modifikatoreinfluss, wobei wir vermuten, daß bei genügender Ausdehnung der experimentellen Grundlagen weite Bereiche der optischen Induktion erschlossen werden können<sup>[8,9]</sup>.

### Experimentelles

Die experimentelle Durchführung der Hydrierungen, die Synthese des Präkatalysators **2** und der Substrate, die Derivatisierung der Hydrierprodukte sowie die Bestimmung der Enantioselektivität sind in Lit. [3] beschrieben oder zitiert, die Synthese der polymerisierten Micellen in Lit. [6]. Mit polymerisierten Micellen wurde die Katalysatorbildung in Methanol vorgenommen. Für alle Versuche zu Abb. 1 und Tabelle 2 – nicht aber für die zu Tabelle 1 – wurde aus dem Präkatalysator und dem

Micellbildner unter Argon in 5 mL Methanol durch 1 h Rühren eine homogene Lösung hergestellt, danach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Trockenrückstand in 15 mL Wasser durch einstündiges Rühren unter Argon micellar dispergiert, das Substrat zugegeben, 10 min gerührt, mit Wasserstoff sekuriert und die Hydrierung durch Rühren gestartet. Die Hydrierprodukte wurden durch erschöpfende Extraktion mit Dichlormethan isoliert. Bei den sauren Hydrierprodukten und dem Ester aus **1f** wurden die Ergebnisse der Selektivitätsbestimmungen in zusätzlichen Doppelversuchen durch Überführung in Methanol überprüft, um eine Enantiomerenanreicherung bei der Isolierung sicher auszuschließen. Dazu wurde die Hydriersuspension quantitativ zur Trockne eingedunstet und der Rückstand in Methanol gelöst. Dieses Verfahren wurde auch für alle Versuche mit dem Präkatalysator **4** angewendet. Für die gaschromatographisch ermittelten Enantiomerenüberschüsse liegt die Standardabweichung unter  $\pm 1\%$  ee; sie übersteigt auch für die HPL-chromatographisch getrennten, derivatisierten Hydrierprodukte von **1a**, **e**, **h** und **i** diesen Wert nur unwesentlich. Zur Bestimmung der Substratlöslichkeit wurde ein nicht zu großer Überschuss an Substrat in 100 mL Wasser bei 25 °C 1 h gerührt, das auf einem Uhrglas eingedunstete Filtrat im Vakuum getrocknet und der Rückstand gewogen.

Synthese von **5**, dem Glucopyranosidliganden von **3**: Zu 15.53 g (70.4 mmol) Ph<sub>2</sub>PCl in 100 mL THF wird innerhalb von 5 min unter kräftigem Rühren eine Lösung von 21.78 g (32 mmol) Methyl-4,6-O-anisyliden- $\alpha$ -D-glucopyranosid in 20 mL Pyridin gegeben, wobei Pyridinhydrochlorid ausfällt. Am nächsten Tag wird der feste Rückstand viermal mit siedendem THF extrahiert, bis nur noch Pyridinhydrochlorid zurückbleibt. Anschließend werden die vereinigten Lösungen im Vakuum auf 50 mL eingedunstet. Im Kühlschrank kristallisiert die Zielverbindung aus und kann durch verlustreiches Umkristallisieren aus wasser- und sauerstofffreiem Toluol/Triethylamin (70/30) sehr rein gewonnen werden: 10.8 g (33.3%), Schmp. 175–178 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +86.9$  ( $c = 2$  in CHCl<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P-NMR (101.2 MHz, [D<sub>2</sub>]Pyridin, 25 °C):  $\delta = 113.6$  (d, <sup>3</sup>J(P,P) = 2.5 Hz), 116.5 (d, <sup>3</sup>J(P,P) = 2.5 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (62.8 MHz, [D<sub>2</sub>]Pyridin, 25 °C):  $\delta = 54.5$ , 54.8 (CH<sub>2</sub>/ $\alpha$ -CH<sub>3</sub>), 62.7 (C6), 68.7 (C2,3,4,5), 99.5 (d, <sup>3</sup>J(C,P) = 6 Hz; C1), 101.3 (C7) und Aren-C-Signale; korrekte Elementaranalyse (C,H,P); MS (70 eV):  $m/z$  680 ( $[M^+]$ ).

Synthese von **4**: 1.55 g (5 mmol) [Rh(cod)(acac)] und 3.4 g (5 mmol) **5** werden in 5 mL THF unter Chelatbildung gelöst und 10 mmol 40proz. wäßrige HBF<sub>4</sub> zugegeben. Die gelbe Lösung färbt sich rot. Nach 28 h, davon 10 h bei 65 °C, wird die Lösung von Verunreinigungen abfiltriert. Bei der Zugabe von 40 mL sauerstofffreiem Diethylether zum Filtrat unter Rühren scheidet sich der Komplex als orange-farbener Sirup ab. Die überstehende gelbe Lösung wird dekantiert und das Öl erneut mit 40 mL Diethylether versetzt. Es kristallisiert **4** aus: 4.3 g (89.7%); <sup>31</sup>P-NMR (101.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta = 132.7$  (dd, <sup>3</sup>J(P,Rh) = 178, <sup>2</sup>J(P,P) = 27 Hz), 137.3 (dd, <sup>1</sup>J(P,Rh) = 181, <sup>2</sup>J(P,P) = 27 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (62.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta = 27.9$ , 28.9, 30.7, 30.9 (CH<sub>2</sub> von cod), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 60.9 (C6), 68.7, 70.7, 76.2 (<sup>3</sup>J(C,P) = 8 Hz), 80.8 (<sup>3</sup>J(C,P) = 9 Hz) (C2,3,4,5), 98.3 (d, <sup>3</sup>J(C,P) = 4 Hz; C1), 101.5, 102.2 (CH von cod), 128.5–134.6 (C-Phenyl); LSI-MS (positiv, Matrix: Sulfolan):  $m/z$  773 [ $M^+ - BF_4^-$ ], 665 [773 – cod].

Eingegangen am 24. Mai 1994 [Z 6965]

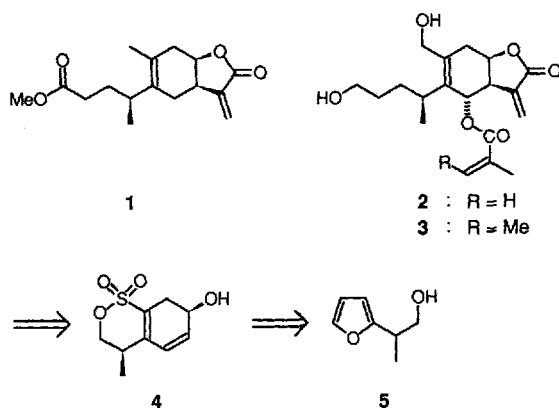
- [1] G. Oehme, E. Paetzold, R. Selke, *J. Mol. Catal.* **1992**, *71*, L1; I. Grassert, E. Paetzold, G. Oehme, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6605.
- [2] Zur Begründung der Nützlichkeit der Größe  $Q$  für Selektivitätsvergleiche siehe Lit. [3].
- [3] R. Selke, C. Facklam, H. Foken, D. Heller, *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 369.
- [4] In Lit. [3] sind versehentlich die Formeln für den seinerzeit noch nicht bekannten, von Methyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid abgeleiteten Komplex abgebildet.
- [5] R. Selke, P. Barthelemy, J. P. Roque, „Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis“, ChiCat-Symposium, Brüssel, Oktober 1993.
- [6] B. André, B. Boyer, G. Lamaty, J. P. Roque, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1881.
- [7] R. Selke, M. Schwarze, H. Baudisch, I. Grassert, M. Michalik, G. Oehme, N. Stoll, B. Costisella, *J. Mol. Catal.* **1993**, *84*, 223.

- [8] D. Seebach et al. bringen aus der Titan-Taddol-Komplexchemie ein faszinierendes Beispiel, in dem ein Induktionsbereich von 90% *ee* (*R*)- bis über 90% *ee* (*S*)-Produkt überstrichen wird: D. Seebach, D. A. Plattner, A. K. Beck, Y. M. Wang, D. Hunzicker, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 2171. Dort sind auch Ergebnisse, Überlegungen und Literaturangaben zur Abhängigkeit der Enantioselektivität von der Ligandenkonformation in analogen Katalysatorchelatkomplexen zu finden.
- [9] Eigene Untersuchungen haben z.B. für einen zu **3** analogen Präkatalysator mit 4,6-*O*-Benzyliden-Schutzgruppe eine Inversion der Induktionsrichtung beim Übergang zu apolaren Lösungsmitteln ergeben: R. Selke, *J. Prakt. Chem.* **1987**, 329, 717.

## Eine kurze und hoch stereoselektive Synthese des 1,10-*seco*-Eudesmanolids Ivangulin\*\*

Peter Metz\*, Jörn Stölting, Mechthild Läge und Bernt Krebs

Die bicyclischen Sesquiterpenlactone Ivangulin **1**<sup>[1]</sup>, Eriolanin **2**<sup>[2]</sup> und Eriolangin **3**<sup>[2]</sup> (Schema 1) gehören zur Klasse der 1,10-*seco*-Eudesmanolide; die höher oxygenierten Vertreter **2** und **3**

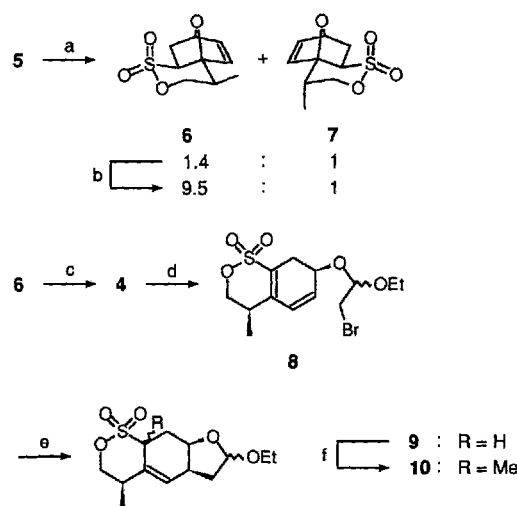


Schema 1. Retrosynthetische Analyse der Naturstoffe **1**–**3**.

weisen eine signifikante antileukämische Aktivität *in vivo* auf. Ein zentrales Problem der diastereoselektiven Synthese von **1**<sup>[3]</sup>, **2**<sup>[4, 5]</sup> und **3**<sup>[4]</sup> ist die Kontrolle der relativen Konfiguration des exocyclischen stereogenen Zentrums. Aufbauend auf unsere Untersuchungen zur intramolekularen Diels-Alder-Reaktion von Vinylsulfonsäureestern<sup>[6–8]</sup> und zur präparativen Nutzung der resultierenden Sultone<sup>[7, 9, 10]</sup> führten wir alle drei Naturstoffe retrosynthetisch auf das Sulton **4** zurück (Schema 1). In **4** liegen bereits zwei der stereogenen Zentren der Zielmoleküle im 1,5-Abstand in der korrekten relativen Konfiguration vor; zudem bietet der latente primäre Alkohol die Möglichkeit zur Kettenverlängerung, und das endocyclische 1,3-Dien aktiviert alle weiteren Positionen, die im Cyclohexenteil von **1**–**3** substituiert

sind. Das Sulton **4** ist seinerseits durch eine von uns entwickelte Methode<sup>[6, 9]</sup> rasch aus dem Furan **5**<sup>[11]</sup> zugänglich. Wir berichten nun über die effiziente Synthese von **1** durch thermodynamisch kontrollierte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion des Vinylsulfonsäureesters von **5**, radikalische Cyclisierung eines Derivats von **4** sowie reduktive Sultonspaltung.

Der bei der Reaktion von **5** mit Vinylsulfonylchlorid<sup>[13]</sup> primär gebildete, spektroskopisch (<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR) charakterisierte Vinylsulfonsäureester geht bei 0 °C (12 h) eine intramolekulare Cycloaddition<sup>[6–8]</sup> zu einem 1.4:1-Gemisch der beiden *exo*-Sultone **6** und **7** ein (Schema 2). Eine Äquilibration durch Retro-Diels-Alder-Reaktion findet erst in siedendem Toluol statt und



Schema 2. a)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHSO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 0 °C. b) Toluol, BHT, Rückfluß (86% aus **5**). c) LDA, TMEDA, THF, –78 °C (85%). d)  $\text{BrCH}(\text{OEt})\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{PhNEt}_2$  [18],  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C (98%). e)  $[\text{Cr}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ ,  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , 25 °C (83%). f) MeLi, THF, –78 °C; MeI, 0 °C (93%).

führt schließlich zu einem Verhältnis von 9.5:1 zugunsten des thermodynamisch stabileren Diastereomers **6** mit äquatorialer Methylgruppe<sup>[14]</sup>. Um Nebenreaktionen des im Gleichgewicht rückgebildeten veresterten **5** bei erhöhter Temperatur zu unterdrücken, werden geringe Mengen des Radikalinhibitors BHT (2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol) zugesetzt. Nach Trennung der Cycloaddukte durch Chromatographie<sup>[15]</sup> oder Umkristallisieren (Essigester) wird das erwünschte Hauptisomer **6** rein isoliert. Das separierte Diastereomer **7** wird beim nächsten Ansatz in die Äquilibration einbezogen, so daß eine kontinuierliche Umwandlung in das Hauptisomer **6** erfolgt. Die relativen Konfigurationen von **6** und **7** ergeben sich aus diagnostischen Kopplungskonstanten im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum<sup>[16]</sup>, wenn man eine Sesselkonformation des  $\delta$ -Sultons voraussetzt. Zur zweifelsfreien Aufklärung der räumlichen Orientierung der Methylgruppe diente eine Kristallstrukturanalyse<sup>[17]</sup> des Nebenprodukts **7**, das geeignete Kristalle lieferte.

Die basische Ringöffnung<sup>[9, 10]</sup> von **6** zum Dienol **4** mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) verläuft in Gegenwart von Tetramethylethylenediamin (TMEDA) nahezu ohne die störende Wasserabspaltung zum entsprechenden Benzolderivat. Zum Aufbau des  $\gamma$ -Lactons von **1** in maskierter Form wird **4** zunächst mit dem *in situ* aus Ethylvinylether und Brom hergestellten Addukt zum gemischten Acetal **8** verknüpft. Cyclisiert man **8** mit Tri-*n*-butylstannan (Azobisisobutyronitril, Toluol, Rückfluß)<sup>[19, 20]</sup>, so werden **9** und sein Doppelbindungsisomer mit  $\text{S}-\text{C}=\text{C}$ -Einheit im Verhältnis 2:1 gebildet (84%). Vollständige Regioselektivität zugunsten von **9** erreicht man durch einen Chrom(II)-in-

[\*] Priv.-Doz. Dr. P. Metz, Dipl.-Chem. J. Stölting  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Corrensstraße 40, D-48149 Münster  
Telefax: Int. + 251/83-9772  
M. Läge<sup>[+]</sup>, Prof. Dr. B. Krebs<sup>[+]</sup>  
Anorganisch-chemisches Institut der Universität Münster

[+] Kristallstrukturanalyse

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen gefördert. Wir danken der BASF AG für die Vergabe eines Doktorandenstipendiums an J. Stölting.