

Chem. Ber. 114, 1137–1149 (1981)

Asymmetrische Katalysen, V<sup>1)</sup>**Enantioselektive Aminosäuresynthese durch Hydrierung prochiraler Olefine mit Rh-Komplexen des neuen optisch aktiven chelatbildenden Phosphans Norphos***Henri Brunner*<sup>a\*</sup>, *Willigis Pieronczyk*<sup>a</sup>, *Beate Schönhammer*<sup>a</sup>, *Karin Streng*<sup>a</sup>, *Ivan Bernal*<sup>b</sup> und *Jim Korp*<sup>b</sup>Institut für Chemie der Universität Regensburg<sup>a</sup>,  
Universitätsstr. 31, D-8400 Regensburg, undDepartment of Chemistry, University of Houston<sup>b</sup>,  
Houston, Texas 77004

Eingegangen am 7. August 1980

Racemisches Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-diylbis(diphenylphosphan-oxid), NorphosO, kann mit Hilfe von (–)-Di-*O*-benzoylweinsäure, (–)-DBW, optisch gespalten werden. Die Röntgenstrukturanalyse des in Ethanol schwerlöslichen Diastereomeren (–)-NorphosO/(–)-DBW zeigt starke Wasserstoffbrücken zwjschen den Carboxylgruppen der DBW und den PO-Gruppierungen. Die Bindung der DBW-Carboxylgruppen an verschiedene NorphosO-Einheiten führt zur Ausbildung unendlicher dicht gepackter Ketten. Aus dem internen Vergleich mit (–)-DBW folgt für (–)-Norphos die absolute Konfiguration (2*R*, 3*R*). Die durch SiHCl<sub>3</sub>-Reduktion von (+)- bzw. (–)-NorphosO erhaltenen chelatbildenden Phosphane (+)- bzw. (–)-Norphos ergeben in neutralen und kationischen Rh-Komplexen bei der Hydrierung von  $\alpha$ -(Acetylamino)zimtsäure,  $\alpha$ -(Acetylamino)acrylsäure und Dopa-Vorstufen unter Normalbedingungen in wenigen Stunden quantitativ Aminosäurederivate mit optischen Ausbeuten zwischen 79 und 97%.

Asymmetric Catalyses, V<sup>1)</sup>**Enantioselective Amino Acid Synthesis by Hydrogenation of Prochiral Olefins with Rh-Complexes of the New Optically Active Chelating Phosphane Norphos**

Racemic bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-diylbis(diphenylphosphane oxide), NorphosO, can be resolved with (–)-di-*O*-benzoyltartaric acid, (–)-DBW. The X-ray structure analysis of the diastereomer (–)-NorphosO/(–)-DBW, which is less soluble in ethanol, exhibits strong hydrogen bonds between the carboxylic groups of DBW and the PO groups. The bonding of the DBW-carboxylic groups to different NorphosO units leads to the formation of infinite close-packed chains. From the internal comparison with (–)-DBW the absolute configuration follows as (2*R*, 3*R*) for (–)-Norphos. The chelating phosphanes (+)- and (–)-Norphos, obtained by SiHCl<sub>3</sub>-reduction of (+)- and (–)-NorphosO, respectively, afford neutral and cationic Rh-complexes which, with H<sub>2</sub> at room temperature and atmospheric pressure within a few hours, give quantitative hydrogenation of  $\alpha$ -(acetylamino)cinnamic acid,  $\alpha$ -(acetylamino)acrylic acid and Dopa precursors. The optical yields vary between 79 and 97%.

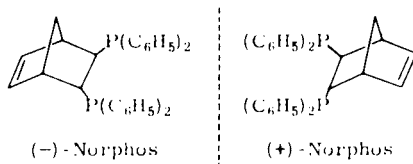
Chem. Ber. 114 (1981)

Bei der asymmetrischen Katalyse in homogener Phase wird die chirale Information von einer geringen Menge eines optisch aktiven Katalysators auf eine große Menge Produkt übertragen. Ein Beispiel für diesen Reaktionstyp ist die Hydrierung prochiraler Olefine mit Rhodium-Komplexen optisch aktiver Phosphane. 1968 entdeckt<sup>2,3)</sup>, wurde diese Reaktion in der Zwischenzeit auf etwa 300 verschiedene optisch aktive Phosphane und ebenso viele prochirale Substrate ausgedehnt<sup>4-9)</sup>. Besonders hohe optische Induktionen erhält man bei Einsatz der prochiralen Substrate  $\alpha$ -(Acylamino)acrylsäure und  $\alpha$ -(Acylamino)zimtsäure oder ihrer Derivate, die im Katalysator als zweizählige Liganden gebunden werden<sup>10-12)</sup>, und bei Verwendung von chelatbildenden Phosphanen, die im Katalysator für konformative Starrheit und gute Chiralitätsübertragung auf die Rh-Koordinationsstellen sorgen, an denen die Katalyse abläuft<sup>13,14)</sup>. Dies zeigt sich insbesondere bei asymmetrischen Synthesen mit Liganden wie Diop<sup>15)</sup>, Dipamp<sup>16)</sup>, Chiraphos<sup>17,85)</sup>, Prophos<sup>18)</sup>, BPPM<sup>19)</sup> und BPPFA<sup>86)</sup>. Rhodium-Dipamp-Katalysatoren werden auch zur technischen Synthese des Pharmakons L-Dopa eingesetzt. Bei der Synthese optisch aktiver chelatbildender Phosphane ist man entweder auf die Derivatisierung geeigneter optisch aktiver Naturstoffe, wie Weinsäure<sup>15)</sup>, Aminosäuren<sup>19)</sup>, Zucker<sup>20-22)</sup>, angewiesen oder an die Verfügbarkeit einfacher Racematspaltungen gebunden<sup>16,23)</sup>.

Wir beschreiben im folgenden die Synthese des neuen optisch aktiven chelatbildenden Phosphans (+)- und (-)-Norphos, seine überraschend einfache Racematspaltung auf der Basis von Löslichkeitsunterschieden der sich aus (+)/(-)-NorphosO und (-)-Di-O-benzoylweinsäure, (-)-DBW, bildenden Diastereomeren<sup>24)</sup>, die Röntgenstrukturanalyse des schwerlöslichen Diastereomeren (-)-NorphosO/(-)-DBW und die Ergebnisse der asymmetrischen Hydrierung von 5 repräsentativen prochiralen Olefinen, die Norphos als eines der besten optisch aktiven chelatbildenden Phosphane in der asymmetrischen Hydrierung mit Rh-Komplexen ausweisen.

### Synthese und Racematspaltung von NorphosO. Reduktion zu Norphos

Zur Darstellung der optisch aktiven chelatbildenden Phosphane (+)- und (-)-Norphos wurde folgender Syntheseweg gewählt:



Aus *trans*-1,2-Dichlorethen und Kalium-diphenylphosphid<sup>25)</sup> wird *trans*-1,2-Bis(diphenylphosphino)ethen dargestellt<sup>26)</sup>. Bei Oxidation mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  entsteht das entsprechende Phosphanoxid, das im Gegensatz zum Phosphan ein gutes Dienophil darstellt. In der Diels-Alder-Reaktion mit Cyclopentadien bildet sich das racemische Gemisch ( $\pm$ )-NorphosO<sup>27)</sup>. Führt man die Diels-Alder-Reaktion statt in Substanz in Benzollösung durch, so erhält man NorphosO in nahezu quantitativer Ausbeute<sup>28)</sup>.

Für die Racematspaltung von NorphosO fanden wir, wie bereits kurz berichtet<sup>24)</sup>, folgendes einfache Verfahren mit (L)-(-)-Di-O-benzoylweinsäure = (-)-DBW als Spaltungsreagens: Versetzt man die ethanolsche Lösung von ( $\pm$ )-NorphosO mit einer Ethanolösung von (-)-DBW, so kristallisiert das schwerer lösliche Diastereomere

(-)-NorphosO/(-)-DBW nach kurzer Zeit aus, das leichter lösliche Diastereomere (+)-NorphosO/(-)-DBW bleibt in Lösung. Aus beiden Fraktionen läßt sich (-)-DBW im Alkalischen von (-)- bzw. (+)-NorphosO abspalten und zurückgewinnen. Die Löslichkeitsunterschiede zwischen den Diastereomeren sind so groß, daß bereits eine Wiederholung der Trennoperation mit entsprechend reduzierten Lösungsmittelmengen zu optisch reinem (-)- und (+)-NorphosO führt, deren Drehwerte durch weitere Wiederholungen der Trennoperation nicht mehr zu verbessern sind. Die bisher bekannten Racematspaltungen von chiralen Phosphanoxiden mit optisch aktiven Säuren beschränken sich auf wenige Beispiele<sup>29-32</sup>.

Die Reduktion von (-)- bzw. (+)-NorphosO mit Trichlorsilan<sup>33</sup> in Benzol unter N<sub>2</sub>-Schutz im Autoklaven ergibt mit 75% Ausbeute (-)- bzw. (+)-Norphos, wie in einer Kurzmitteilung bereits beschrieben<sup>24</sup>. Nach diesem Verfahren lassen sich (+)- und (-)-Norphos leicht in Mengen von 20 g herstellen.

### Röntgenstrukturanalyse von (-)-NorphosO/(-)-DBW

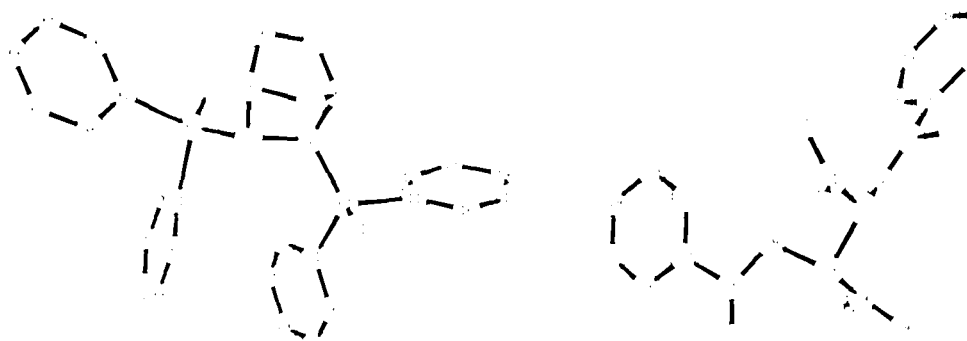
Zur Klärung der Struktur- und Bindungsfragen im schwerlöslichen Diastereomeren (-)-NorphosO/(-)-DBW wurde eine Röntgenstrukturanalyse von einem Einkristall des bei der Vereinigung der ethanolischen Lösungen auskristallisierenden Materials durchgeführt. Kristalldaten: Raumgruppe  $P2_1$ , monoklin. Die Elementarzelle enthält 2 NorphosO- und 2 DBW-Einheiten. Zellkonstanten:  $a = 1113.2(7)$ ,  $b = 1830.0(10)$ ,  $c = 1203.3(10)$  pm.  $\beta = 104.52(7)^\circ$ ,  $Z = 2$ . Formel:  $C_{49}H_{42}O_{10}P_2$ , Molmasse:  $852.77 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ . Dichte (ber.):  $d = 1.19 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ . Registrierbereich:  $4^\circ \leq 2\theta \leq 50^\circ$ . Gesammelte Reflexe: 2628. Reflexe mit  $I > 3\sigma(I)$ : 709.  $R = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o| = 0.19$ .  $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2} = 0.15$ . Kristallgröße ca.  $0.4 \times 0.4 \times 0.5$  mm. Es wurden 3 verschiedene Kristalle benützt. Die Atomkoordinaten sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Abb. 1 zeigt die isolierten NorphosO- und Di-O-benzoylweinsäure-Einheiten mit der in der Diskussion verwendeten Numerierung. Ihre Kombination zu unendlichen, parallel nebeneinander liegenden Strängen geht aus dem Stereopackungsdiagramm in Abb. 2 hervor.

Die Kristalle zersetzen sich bei der Röntgenbestrahlung, auch wenn sie mit einem Acrylfilm besprüht und in ein Kapillarröhrchen eingeschlossen sind; sie wurden daher mehrfach ausgewechselt. Bedingt durch diese Schwierigkeiten und die schlechte Kristallqualität ist der bisher erreichte Verfeinerungsgrad für die Angabe genauer Bindungslängen und Bindungswinkel noch nicht ausreichend, wohl aber für die Beschreibung der Struktur und die Bestimmung der absoluten Konfiguration. Die beiden Phosphorsubstituenten P1 und P2 sind in *exo*- und *endo*-Stellung *trans*-ständig zueinander am Norbornengerüst angeordnet. Auch die Phosphanoxid-Sauerstoffe weisen voneinander weg. Das entscheidende Strukturmerkmal im untersuchten schwerlöslichen Diastereomeren sind die starken Wasserstoffbrücken zwischen den Sauerstoffatomen der PO-Gruppen und den OH-Gruppen der Carboxylreste. Da die PO-Gruppen einer NorphosO-Einheit an Carboxylgruppen verschiedener DBW-Einheiten gebunden sind, resultieren unendliche Ketten, die den Kristall durchziehen. Interessant ist, daß die Carbonylsauerstoffe O2 und O3 der Carboxylgruppen sehr kurze Abstände zu den CH-Bindungen der Kohlenstoffatome C1 und C2 der Norbornengerüste aufweisen. Auf diese Weise kommen folgende Ringe zustande: P1 - O1 - H - O4 - C4 - O3 - H - C2 - C1

Tab. 1. Atomkoordinaten von NorphosO (links) und Dibenzoylweinsäure (rechts)

Atom	x	y	z	Atom	x	y	z
P1	0.089000	0.208000	0.308000	O1	0.197000	0.177000	0.640000
P2	0.280000	0.405000	0.304000	O2	0.274000	0.291000	0.620000
O1	0.148000	0.160000	0.417000	O3	0.070000	0.322000	0.980000
O2	0.271000	0.414000	0.189000	O4	0.256000	0.364000	0.977000
C1	0.207000	0.251000	0.258000	O5	0.447000	0.174000	0.836000
C2	0.295000	0.307000	0.346000	O6	0.250000	0.199000	0.865000
C3	0.431000	0.280000	0.355000	O7	-0.064000	0.387000	0.744000
C4	0.460000	0.284000	0.245000	O8	0.023000	0.269000	0.766000
C5	0.371000	0.237000	0.169000	C1	0.247000	0.240000	0.675000
C6	0.299000	0.203000	0.233000	C2	0.253000	0.249000	0.791000
C7	0.395000	0.200000	0.358000	C3	0.158000	0.310000	0.807000
C11	0.001000	0.138000	0.206000	C4	0.161000	0.323000	0.942000
C12	-0.055000	0.171000	0.100000	C5	0.316000	0.150000	0.878000
C13	-0.111000	0.128000	0.007000	C6	-0.069000	0.318000	0.742000
C14	-0.123000	0.049000	0.021000	C11	0.324000	0.081000	0.959000
C15	-0.072800	0.020600	0.127000	C12	0.217400	0.055400	0.984100
C16	-0.011000	0.063000	0.220000	C13	0.216700	-0.019800	1.021600
C21	-0.052000	0.272000	0.320000	C14	0.322200	-0.063100	1.034000
C22	-0.078000	0.339000	0.263000	C15	0.428100	-0.034000	1.009200
C23	-0.184300	0.378000	0.268000	C16	0.429500	0.038000	0.972000
C24	-0.264000	0.351000	0.331000	C21	-0.194000	0.275000	0.707000
C25	-0.238000	0.284000	0.388000	C22	-0.181000	0.200000	0.691000
C26	-0.131000	0.245000	0.383000	C23	-0.286000	0.155000	0.666000
C31	0.128000	0.448000	0.353000	C24	-0.403000	0.185000	0.656000
C32	0.101000	0.431000	0.454000	C25	-0.416000	0.258000	0.673000
C33	0.008000	0.467000	0.490000	C26	-0.312000	0.304000	0.699000
C34	-0.056000	0.524000	0.424000				
C35	-0.028000	0.542000	0.321000				
C36	0.064000	0.504020	0.284000				
C41	0.454000	0.450000	0.398000				
C42	0.531000	0.487000	0.339000				
C43	0.638000	0.522000	0.399300				
C44	0.666100	0.522200	0.520000				
C45	0.590300	0.486700	0.578600				
C46	0.483000	0.452000	0.518000				



[8765/83]

Abb. 1. Struktur der isolierten (-)-NorphosO- und (-)-Di-O-benzoylweinsäure-Einheiten

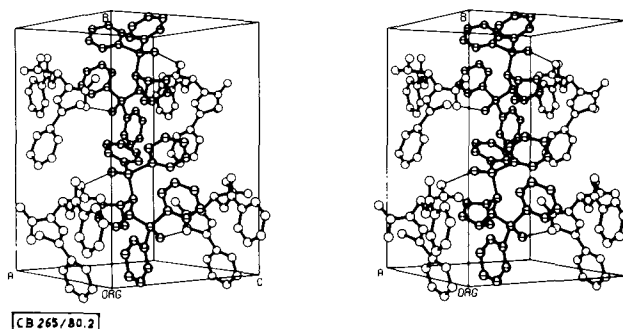


Abb. 2. Stereopackungsdiagramm von (-)-NorphosO/(-)-DBW

(*exo*-Seiten) und P2 – O2 – H – O1 – C1 – O2 – H – C1 – C2 (*endo*-Seiten). Dabei sind die Abstände O3 – H – C2 auf den *exo*-Seiten mit 325 pm noch wesentlich kürzer als die Abstände O2 – H – C1 auf den *endo*-Seiten mit etwa 500 pm.

Die zwei Phenylreste C21 – C26 und C31 – C36 an den Phosphoratomen, die dem Norbornengerüst abgewandt sind, stehen im Abstand von 373 pm nahezu parallel zueinander, während die beiden anderen Phenylreste C11 – C16 und C41 – C46 wie Flügel aus den NorphosO-Einheiten herausragen. Die Phenylreste der DBW-Einheiten sind so angeordnet, daß sie innerhalb des selben Stranges kurze Abstände nur mit den Phenylresten der *exo*-OP(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-Gruppen aufweisen. Die Phenylreste der *endo*-OP(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-Einheiten haben nur kurze Abstände zu den DBW-Phenylresten von Nachbarsträngen. In all diesen kurzen Kontakten stehen die Phenylreste weitgehend aufeinander senkrecht, eine, wie die Packung der meisten Aromaten beweist<sup>34–36</sup>, günstige Anordnung, mit der im schwerlöslichen (-)-NorphosO/(-)-DBW-Diastereomeren eine außerordentlich dichte Packung erreicht wird (Abb. 2). Wasserstoffbrücken in kristallinen Verbindungen zu PO-Gruppierungen von Phosphanoxiden sind in letzter Zeit mehrfach beschrieben worden<sup>37–41</sup>.

### Absolute Konfiguration von (-)-Norphos

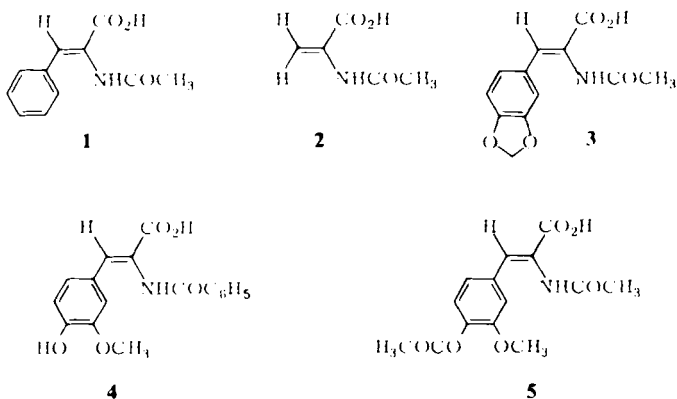
Die optisch aktiven Phosphane Norphos und Chiraphos<sup>17,85</sup> sind sich in mehreren Punkten sehr ähnlich. Beide Verbindungen enthalten zwei benachbarte Chiralitätszentren der gleichen Konfiguration. Zwei Substituenten dieser Chiralitätszentren sind P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-Gruppen, die im Katalysator mit dem Rh-Atom 5gliedrige Chelatringe ausbilden. Die räumliche Nähe der induzierenden Chiralität zum Reaktionszentrum bedingt die hohe Stereoselektivität der Hydrierungen mit Rh-Katalysatoren beider Liganden. Diese Chiralitätsübertragung, bei Chiraphos begünstigt durch die Beschränkung der konformativen Beweglichkeit<sup>17</sup>, ist bei Norphos durch das starre Norbornengerüst noch weiter eingeschränkt.

Die Hydrierung von (*Z*)- $\alpha$ -(Acetylamino)zimtsäure mit Rh-Komplexen von (*S,S*)-(-)-Chiraphos ergibt (*R*)-(-)-*N*-Acetylphenylalanin<sup>17,85</sup>. Zu (*R*)-(-)-*N*-Acetylphenylalanin kommt man auch bei Hydrierungen unter Einsatz des Liganden (+)-Norphos. Berücksichtigt man, daß die beiden Methylgruppen in Chiraphos beim Übergang

zu Norphos formal lediglich durch den Cyclopentenring ersetzt werden, so läßt sich über die Konfiguration der Hydrierprodukte *N*-Acetylphenylalanin für (+)-Norphos (2*S*,3*S*)- und für (-)-Norphos (2*R*,3*R*)-Konfiguration voraussagen. Diese Vorhersage wird durch die Röntgenstrukturanalyse von (-)-NorphosO/(-)-DBW bestätigt. Zwar ist aufgrund der Kristallqualität die Bestimmung der absoluten Konfiguration mit Hilfe der *Bijvoet*-Methode nicht möglich, aber da die (*R,R*)-Konfiguration der eingesetzten (-)-DBW bekannt ist (Abb. 1), ergab der interne Vergleich für (-)-NorphosO und damit auch für (-)-Norphos (2*R*,3*R*)-Konfiguration (Abb. 1 und 2).

### Katalytische asymmetrische Hydrierung von prochiralen Olefinen

Zu den katalytischen Hydrierungen wurden zum größten Teil die neutralen Katalysatoren (+)-A oder (-)-A eingesetzt, erhalten durch Vereinigung der stabilen Komponenten  $[\text{RhCl}(\text{COD-1,5})_2]$  und (+)- oder (-)-Norphos im in den Tabellen angegebenen Molverhältnis. Für einige Hydrierungen wurden die kationischen Katalysatoren  $[\text{Rh}(\text{COD-1,5})(+)\text{-Norphos}]\text{BF}_4$ , (+)-B, oder  $[\text{Rh}(\text{COD-1,5})(-)\text{-Norphos}]\text{BF}_4$ , (-)-B, verwendet, die in Analogie zu kationischen  $\text{Rh}(\text{COD-1,5})$ -Komplexen mit anderen chelatbildenden Phosphanen dargestellt wurden<sup>33,42,43</sup>. Hydriert wurde bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck mit Wasserstoff. Die Bestimmung des Hydrierungsgrades durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und der optischen Ausbeute durch Polarimetrie erfolgte wie beschrieben<sup>1,28,44</sup>.



Als prochirale Olefine wurden die Verbindungen 1–5 ausgewählt. Dabei ergibt die Hydrierung von 1 und 2 die *N*-Acetylderivate der Aminosäuren Phenylalanin und Alanin, während die Hydrierprodukte von 3–5 Dopa-Derivate darstellen. Da sich Hydrierungsgrad und optische Ausbeute als erheblich abhängig von den Reaktionsbedingungen erwiesen<sup>3,6,33,45–48</sup>, wurde der Einfluß verschiedener Lösungsmittel und Zusätze, des Katalysator:Substrat-Verhältnisses, der verschiedenen Katalysatortypen A und B und des Verhältnisses Prokatalysator  $[\text{Rh}(\text{COD-1,5})\text{Cl}]_2$ :Kokatalysator (+)- bzw. (-)-Norphos in A auf die Hydrierung von 1–5 untersucht. Dabei stellt jede Angabe in den Tab. 2 und 3 einen repräsentativen Wert aus einer größeren Versuchsserie dar.

**Hydrierung von  $\alpha$ -(Acetylamino)zimtsäure (1)**

Bei der Hydrierung von **1** mit den neutralen Katalysatoren (+)-A bzw. (-)-A erhält man (*R*)-(-) bzw. (*S*)-(+)-*N*-Acetylphenylalanin. Die Hydrierung in Methanol und Ethanol ist innerhalb weniger Stunden quantitativ, wobei die optische Ausbeute in Ethanol mit 95% noch etwas höher ist als in Methanol mit 93% (Tab. 2; 1, 2). Da Hy-

Tab. 2. Hydrierung von 500 mg  $\alpha$ -(Acetylamino)zimtsäure (**1**) bei Raumtemperatur und 1.1 bar  $H_2$ -Druck

Vers. Nr.	Katalysatortyp	Molverhältnis S: Rh: L	Lösungsmittel in ml	Hydriergrad [%]	opt. Ausb. [% ee]
1	(-)-A	80:1:2.2	20 $CH_3OH$	100	93
2	(-)-A	80:1:2.2	30 $C_2H_5OH$	100	95
3	(-)-A	80:1:2.2	30 $C_2H_5OH$ + 2 $(CH_3)_2CHOH$	100	91
4	(-)-A	80:1:2.2	30 $C_2H_5OH$ + 20 $(CH_3)_2CHOH$	100	94
5	(-)-A	80:1:2.2	20 $CH_3OH$ + 5 $C_6H_6$	100	94
6	(-)-A	80:1:2.2	20 $CH_3OH$ + 2 $C_6H_5CH_3$	100	93
7	(-)-A	80:1:2.2	30 $C_2H_5OH$ + 3 $C_6H_6$	75	93
8	(-)-A	80:1:2.2	30 $C_2H_5OH$ + 20 $C_6H_6$	35	95
9	(-)-A	80:1:2.2	30 $C_2H_5OH$ + 20 $C_6H_5CH_3$	10	—
10	(-)-A	80:1:2.2	20 $CH_3OH$ + 0.02 $N(C_2H_5)_3$	100	92
11	(-)-A	80:1:2.2	20 $CH_3OH$ + 2 $H_2O$	100	95
12	(-)-A	80:1:2.2	30 $C_2H_5OH$ + 20 $H_2O$	100	94
13	(-)-A	80:1:3.0	30 $C_2H_5OH$	100	91
14	(-)-A	80:1:1.0	30 $C_2H_5OH$	30	83
15	(+)-B	95:1	25 $CH_3OH$	100	97
16	(+)-B	95:1	25 $CH_3OH$ + 0.02 $N(C_2H_5)_3$	100	96
17	(+)-B	100:1	35 $CH_3OH$ + 35 $H_2O$	100	94
18	(+)-B	95:1	30 $CH_3OH$ + 30 $C_6H_5CH_3$	100	96
19	(+)-B	95:1	25 $CH_3OH$ + 85 $C_6H_5CH_3$	100	94

drierungen in reinem Isopropylalkohol langsam und unvollständig ablaufen, wurden Ethanol/Isopropylalkoholgemische verschiedener Zusammensetzung untersucht. Es ergab sich jedoch dabei keine Erhöhung der optischen Induktion (Tab. 2; 3, 4). Steigende Benzol- oder Toluolzusätze zu alkoholischen Lösungsmitteln setzten den Hydrierungsgrad herab ohne die optische Ausbeute wesentlich zu beeinflussen (Tab. 2; 5–9). Spuren von Triethylamin<sup>15,19,49–51)</sup> in alkoholischen Lösungsmitteln beschleunigen die

Hydrierung ohne Veränderung der optischen Ausbeute, die auch bei Wasserzusatz zu alkoholischen Lösungsmitteln konstant bleibt (Tab. 2; 10–12).

Stärker als vom verwendeten Lösungsmittel hängt die optische Ausbeute vom Rh:L-Verhältnis ab. Die besten Ergebnisse erzielt man mit einem Verhältnis von 1:2.2 (Tab. 2; 2). Bei größeren Rh:L-Verhältnissen geht die optische Ausbeute etwas zurück (Tab. 2; 13). Ist das Rh:L-Verhältnis kleiner als 1:2, so findet keine vollständige Hydrierung statt und es treten im Zuge der Reaktion schwarze Rhodium-Abscheidungen auf (Tab. 2; 14).

Der kationische Katalysator (+)-B ergibt bei der Hydrierung von **1** zu (*R*)-(-)-*N*-Acetylphenylalanin in Methanol bei S:Rh-Verhältnissen von 95:1 mit 97% die bisher höchsten optischen Induktionen. Zusatz von wenig Triethylamin bewirkt ebenso eine geringe Verschlechterung der optischen Ausbeute wie Zusatz von Wasser, Benzol oder Toluol (Tab. 2; 16–19). **1** wird häufig als prochirales Substrat bei asymmetrischen Hydrierungen eingesetzt. Mehrfach sind bei Verwendung von Rh-Phosphan-Katalysatoren optische Ausbeuten zwischen 70 und 96% erreicht worden<sup>15, 19,49,52</sup>.

#### Hydrierung von $\alpha$ -(Acetylamino)acrylsäure (**2**)

Bei der Hydrierung von **2** mit (+)-A bzw. (-)-A entsteht bevorzugt (*R*)-(+)- bzw. (*S*)-(-)-*N*-Acetylalanin. Alle Versuche wurden mit einem Rh:L:S-Verhältnis von 1:2.2:130 durchgeführt. Methanol und Ethanol eignen sich sehr gut zur quantitativen Hydrierung von **2**, wobei in Methanol eine optische Reinheit von 89% und in Ethanol von 90% erreicht wird (Tab. 3; 1, 2).

Tab. 3. Hydrierung von 500 mg der prochiralen Substrate **2**–**5** bei Raumtemperatur und 1.1 bar H<sub>2</sub>-Druck

Vers. Nr.	Substrat	Katalysatorartyp	Molverhältnis S:Rh:L	Lösungsmittel in ml	Hydriergrad [%]	opt. Ausb. [% ee]
1	2	(-)-A	130:1:2.2	70 CH <sub>3</sub> OH	100	89
2	2	(-)-A	130:1:2.2	70 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	100	90
3	3	(-)-A	25:1:2.2	70 CH <sub>3</sub> OH	100	86
4	3	(-)-A	25:1:2.1	100 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	100	87
5	3	(-)-A	25:1:2.1	130 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH (95proz.)	100	86
6	3	(-)-A	55:1:2.2	80 CH <sub>3</sub> OH + 20 H <sub>2</sub> O	100	84
7	3	(+)-B	30:1	100 CH <sub>3</sub> OH	100	93
8	4	(-)-A	22:1:2.3	40 CH <sub>3</sub> OH	100	88
9	4	(+)-B	42:1	40 CH <sub>3</sub> OH	100	86
10	4	(+)-B	40:1	40 CH <sub>3</sub> OH + 0.05 N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	100	79
11	5	(+)-B	50:1	110 CH <sub>3</sub> OH	100	94
12	5	(-)-A	10:1:2.2	100 CH <sub>3</sub> OH + 25 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	100	84

Auch bei der Hydrierung von **2** führen Lösungsmittelgemische nicht zu einer Verbesserung der optischen Ausbeute. Der Zusatz von Isopropylalkohol, Benzol, Toluol oder Wasser zu den alkoholischen Lösungsmitteln setzt den Hydrierungsgrad herab. In reinem Isopropylalkohol beträgt



die Hydrierausbeute nur noch 5%. In THF oder Benzol als Lösungsmittel findet bei Raumtemperatur und 1.1 bar H<sub>2</sub>-Druck überhaupt keine Hydrierung statt. Bei der Hydrierung von **2** wurden optische Ausbeuten bis zu 91% erzielt<sup>15-18,52,53</sup>.

#### Hydrierung von $\alpha$ -Acetylamino-3,4-(methylenedioxy)zimtsäure (**3**)

Bei der Hydrierung von **3** mit (+)-A bzw. (-)-A bildet sich überwiegend (*R*)-(-) bzw. (*S*)-(+)-*N*-Acetyl-3-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]alanin. Im Gegensatz zu den Hydrierungen von **1** und **2**, bei denen Substrat:Rhodium-Verhältnisse von 130:1 bzw. 80:1 verwendet wurden, sollte bei der Hydrierung von **3** ein Verhältnis von 25:1 bis 30:1 nicht überschritten werden, da bei 50:1-Verhältnissen in der Regel keine vollständige Hydrierung mehr stattfindet. Die optische Ausbeute von 86% in Methanol (Tab. 3; 3) ändert sich weder bei Variation des Rh:L-Verhältnisses von 1:2.0 bis 1:2.4 noch bei Zusatz von SnCl<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O<sup>47</sup> im Verhältnis Rh:Sn = 1:3 wesentlich<sup>54</sup>. Auch in Ethanol erhält man ähnliche Ergebnisse (Tab. 3; 4 und 5) mit Trend zu unvollständiger Hydrierung gegenüber Methanol, insbesondere bei Rh:L-Verhältnissen von 1:2.3 und 1:2.4. Überraschenderweise erhöht eine Zugabe von Wasser zur Methanollösung die Hydrierkapazität der Katalysatoren ohne nennenswerte Einbußen an optischer Induktion (Tab. 3; 6). Zusatz von Benzol zur Methanollösung dagegen führte wie die Reaktion in reinem THF nur zu geringfügigen optischen Ausbeuten. Bei der homogenen Hydrierung von **3** mit Rh-Komplexen anderer optisch aktiver Phosphane wurden optische Ausbeuten bis zu 89% beschrieben<sup>15,19,50,55,56</sup>.

Alle Hydrierungen von **3** mit dem kationischen Katalysator (+)-B wurden in Methanol durchgeführt und ergaben (*R*)-Hydrierprodukte in optischen Ausbeuten, die mit 93% deutlich über den mit den neutralen Katalysatoren (+)-A und (-)-A erhaltenen und den Literaturwerten liegen (Tab. 3; 7). Auch hier kann man das S:Rh-Verhältnis auf 50:1 steigern, ohne die 100proz. Hydrierung zu gefährden.

#### Hydrierung von $\alpha$ -Benzoylamino-4-hydroxy-3-methoxyzimtsäure (**4**)

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Hydrierung von **1** und **3** erhält man bei der Hydrierung von **4** in Methanol mit dem neutralen Katalysator (88%) etwas bessere optische Induktionen als mit dem kationischen Katalysator (86%), dessen Stereoselektivität in Methanollösung bei Triethylamin-Zusatz etwas abfällt (Tab. 3; 8-10). Allerdings sind mit dem kationischen Katalysator bessere Hydrierausbeuten zu erzielen als mit dem neutralen Katalysator. In beiden Katalysatortypen führt (+)-Norphos zur bevorzugten Bildung von (*R*)-(+)-*N*-Benzoyl-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)alanin. Die mit anderen optisch aktiven Phosphanliganden in Rh-Katalysatoren erreichten optischen Ausbeuten liegen zwischen 28 und 90%<sup>49</sup>.

#### Hydrierung von 4-Acetoxy- $\alpha$ -acetylamino-3-methoxyzimtsäure (**5**)

Extrahiert man nach der Hydrierung von **5** die angesäuerte Lösung, wie üblich<sup>1,28,44</sup>, 15-20 Stunden mit Ether, so erhält man das Hydrierprodukt in Form eines 1:2-Gemisches von *N*-Acetyl-3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)alanin und *N*-Acetyl-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)alanin<sup>54</sup>. Dabei führt (+)-Norphos in den Katalysatoren zu den (*R*)-(-)-Säuren und (-)-Norphos zu den (*S*)-(+)-Säuren. Die 4-Hydroxy-Verbindung entsteht durch Hydrolyse aus der 4-Acetoxy-Verbindung, wie <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch

in CD<sub>3</sub>OD-Lösung bestätigt werden konnte, in der sich die beiden Säuren besonders deutlich in ihren chemischen Verschiebungen unterscheiden. Die Bildung dieser Gemische läßt sich vermeiden, wenn man die angesäuerte Lösung entweder mehrere Tage lang kontinuierlich mit Ether extrahiert (vollständige Hydrolyse zur 4-Hydroxy-Verbindung) oder wenn man Aufarbeitung und Extraktion mit Ether rasch bei 0°C durchführt (nur 4-Acetoxy-Verbindung, keine Hydrolyse). Die optische Induktion bei der Hydrierung von **5** erreicht dabei mit dem effektiveren kationischen Katalysator 94% (Tab. 3; 11, 12). Im Vergleich dazu betragen die optischen Ausbeuten der mit Rh-Phosphan-Komplexen katalysierten Hydrierung von **5** in der Literatur 14 bis 94%<sup>16, 18, 49, 52, 56 - 58</sup>.

### Darstellung der 3,4-disubstituierten $\alpha$ -(Acylamino)zimtsäuren **3** – **5**

Nach *Erlenmeyer* werden zunächst die 3,4-disubstituierten Benzaldehyde mit *N*-Acetyl- bzw. *N*-Benzoylglycin zu den 5-Oxazolonen umgesetzt, die dann zu den entsprechenden  $\alpha$ -(Acylamino)zimtsäuren hydrolysiert werden<sup>59 - 66</sup>. Bei dieser Azlacton-Synthese mit Na-Acetat in Eisessig werden Hydroxylgruppen am Phenylring acetyliert. Da die Hydrolyse der Azlactone zu den entsprechenden  $\alpha$ -(Acylamino)zimtsäuren unter Erhaltung der Konfiguration an der olefinischen Doppelbindung abläuft<sup>67, 68</sup> und die Konfiguration der  $\alpha$ -(Acylamino)zimtsäuren einen erheblichen Einfluß auf Geschwindigkeit und Stereoselektivität der katalytischen asymmetrischen Hydrierung ausübt<sup>33, 69, 70</sup>, kommt der Konfiguration der Azlactone bezüglich der olefinischen Doppelbindung entscheidende Bedeutung zu. *Glaser* wies nach, daß bei den gängigen Methoden zur Azlacton-Synthese nach *Erlenmeyer* ausschließlich die stabileren *Z*-Isomeren entstehen<sup>67</sup>.

Die *Z*-Isomeren der Azlacton-Vorstufen der Verbindungen **3** - **5** wurden wie beschrieben<sup>71 - 78</sup> dargestellt. Die Ähnlichkeit des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums von 4-[(4-Acetoxy-3-methoxyphenyl)methylen]-2-phenyl-5-oxazolone mit dem vergleichbarer *Z*-Isomerer<sup>68</sup> legt den Schluß nahe, daß auch in diesem Fall nur das *Z*-Isomere gebildet wird. Den *E*-Isomeren zuzuordnende Signale, die von denen der *Z*-Isomeren deutlich verschieden sein sollten, treten in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren aller drei Azlactone nicht auf.

Die Hydrolyse der Azlactone unter Bildung von **3** - **5** ist, soweit Literaturvorschriften nicht vorlagen bzw. Abweichungen davon nötig waren, kurz im Experimentellen Teil beschrieben. Auch die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der isolierten Säuren **3** - **5** sprechen für das ausschließliche Vorliegen der *Z*-Isomeren. In allen Spektren treten die Signale der *cis/trans*-Amid-Konformeren auf, wobei dem bevorzugten Konformer bei tieferem Feld in Analogie zu *Glaser* die *trans*-Amid-Struktur zuzuordnen ist<sup>79</sup>. Signale für die *E*-Isomeren sind nicht zu beobachten<sup>80</sup>.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Fonds der Chemischen Industrie*, der *BASF Aktiengesellschaft* und der *Dynamit Nobel AG* für Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

*Durchführung der Hydrierungen:* Alle Hydrieransätze wurden mit 500 mg der prochiralen Substrate **1** - **5** durchgeführt. Die Lösungsmittel- und Katalysatormengen sind entsprechend den Angaben in Tab. 2 und 3 auf diese Substratmengen bezogen. Bei der Hydrierung von **1** mit dem neutralen Katalysator (+)-**A** bei einem Molverhältnis S:Rh:1 von 80:1:2.2 bedeutet dies 7.0 mg [RhCl(COD-1,5)]<sub>2</sub> und 14.5 mg (+)-Norphos, und mit dem kationischen Katalysator (+)-**B** bei einem Molverhältnis S:Rh von 100:1 entspricht dies 20 mg [Rh(COD-1,5)(+)-Norphos]BF<sub>4</sub>. Diese Ansatzgröße ermöglicht eine einfache Aufarbeitung durch Extraktion<sup>1, 44</sup>. Mit den dabei in

quantitativer Ausbeute erhaltenen reinen Hydrierprodukten kann der Hydrierungsgrad im Lösungsmittel  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$   $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch überprüft werden, da sich Ausgangsmaterial und Hydrierprodukt in allen untersuchten Fällen in den chemischen Verschiebungen geeigneter Signale unterscheiden<sup>28,54</sup>.

Vor Zugabe des Substrats werden die Lösungen der A-Katalysatoren 30 min und der B-Katalysatoren 2 h bei Raumtemp. unter  $\text{H}_2$  gerührt. Bei Verwendung von Lösungsmittelgemischen ist es aus Löslichkeitsgründen erforderlich, den Katalysator in Alkohol und die  $\alpha$ -(Acylamino)zimtsäuren so in den entsprechenden Lösungsmittelgemischen zu lösen, daß die angegebenen Mengenverhältnisse zustande kommen. Zur Auflösung der 3,4-disubstituierten  $\alpha$ -(Acylamino)zimtsäuren muß bei einigen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen erhitzt werden. Um homogene Reaktionsbedingungen zu gewährleisten, wird die Katalysatorlösung zu den abgekühlten Lösungen der Säuren nur dann zugegeben, wenn diese beim Abkühlen klar geblieben sind.

*Aufarbeitung der Hydrieransätze:* Bei der Hydrierung von **2** wurde von der für **1** publizierten Vorschrift<sup>1,44</sup>) in folgenden Punkten abgewichen: Bei der 10–20stdg. Hydrierung bei Raumtemp. und 1.1 bar  $\text{H}_2$ -Druck werden etwa 90 ml  $\text{H}_2$  aufgenommen. Bedingt durch die gute Wasserlöslichkeit des Hydrierproduktes *N*-Acetylalanin wird der eingedampfte Ansatz in 5 ml Wasser aufgenommen. Der Rückstand wird abfiltriert und ausgewaschen. Das Filtrat wird eingengt und getrocknet: nahezu quantitative Ausbeute. Zur Ermittlung der optischen Ausbeute wird das gut durchmischte Hydrierprodukt in wäßriger Lösung polarimetrisch vermessen. Trübe Lösungen werden vor der polarimetrischen Messung mit Aktivkohle behandelt, filtriert und eingedampft; der Rückstand wird erneut mit Wasser aufgenommen.

Bei der Extraktion der Hydrierprodukte von **3** und **4** wird in Abweichung zum beschriebenen Verfahren dem Ether 3% Methanol zugesetzt, sonst ist die Extraktion zu langsam.

Da das Hydrierprodukt von **5** bei 15–20stdg. Extraktion mit Ether partiell hydrolysiert, wird nach Abtrennung der Katalysatorrückstände<sup>1,28,44</sup>) wie folgt aufgearbeitet: Zur Vermeidung der Hydrolyse wird das Abtrennen des Katalysators und Ansäuern bei 0°C durchgeführt und das 4-Acetoxy-Hydrierprodukt durch mehrfaches Ausschütteln mit Ether isoliert. Beim mehrtägigen Extrahieren des Hydrierproduktes von **5** mit Ether aus der angesäuerten wäßrigen Lösung tritt vollständige Hydrolyse zur 4-Hydroxy-Verbindung ein<sup>54</sup>).

*Optische Reinheit der Hydrierprodukte:* Die in der vorliegenden Arbeit angegebenen optischen Induktionen beruhen auf dem Vergleich mit folgenden Literaturdrehwerten: Hydrierung von **1** zu (*R*)-(-)-*N*-Acetylphenylalanin,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -46.8^\circ$  ( $c = 1$ ; 95proz. EtOH)<sup>81</sup>); Hydrierung von **2** zu (*R*)-(+)-*N*-Acetylalanin,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +66.5^\circ$  ( $c = 2$ ;  $\text{H}_2\text{O}$ )<sup>82</sup>); Hydrierung von **3** zu (*R*)-(-)-*N*-Acetyl-3-[3,4-(methylendioxy)phenyl]alanin,  $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -53.4^\circ$  ( $c = 1.8$ ; 95proz. EtOH)<sup>83</sup>); Hydrierung von **4** zu (*R*)-(+)-*N*-Benzoyl-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)alanin,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32.7^\circ$  ( $c = 1$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )<sup>50</sup>); Hydrierung von **5** (ohne Hydrolyse) zu (*R*)-(-)-*N*-Acetyl-3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)alanin,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40.8^\circ$  ( $c = 1$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )<sup>16</sup>); Hydrierung von **5** (mit Hydrolyse) zu (*R*)-(-)-*N*-Acetyl-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)alanin,  $[\alpha]_{578}^{20} = -42.0^\circ$  ( $c = 1$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )<sup>50</sup>).

*Synthese und Hydrolyse der Azlactone ( $\rightarrow$  **3**–**5**):* Die Azlactone werden durch Umsetzung äquimolarer Mengen der entsprechenden 3,4-disubstituierten Benzaldehyde, der Acylglycine und wasserfreiem Natriumacetat unter Zugabe der dreifachen Menge Acetanhydrid bei etwa 100°C dargestellt. Bei der Isolierung der Azlactone ist besonders auf vollständige Entfernung von Acetanhydrid und Essigsäure zu achten<sup>63,84</sup>). Je nachdem, ob die *p*-OAc-Gruppe am Aromaten erhalten bleiben soll oder nicht, werden die Azlactone in Aceton/Wasser<sup>74</sup>) oder mit verd. Natronlauge<sup>60</sup>) hydrolysiert. Um die Hydrolyse der entsprechenden  $\alpha$ -(Acylamino)zimtsäuren zu  $\alpha$ -Ketosäuren soweit wie möglich zurückzudrängen, werden sowohl stark saure<sup>59–66,71</sup>) bzw. ba-

sische Bedingungen<sup>59-66,72)</sup> als auch langes Erhitzen<sup>72)</sup> vermieden. Ausbeuten: 25% an **3**, 55% an **4**, 50% an **5**.

*Darstellung des kationischen Katalysators [Rh(COD-1,5)((+)-Norphos)BF<sub>4</sub>((+)-B)]:* Zu einer Lösung von 925 mg (2 mmol) (+)-Norphos und 495 mg (1 mmol) [RhCl(COD-1,5)]<sub>2</sub> in 6 ml 90proz. Methanol wird unter N<sub>2</sub>-Schutz langsam die Lösung von 330 mg (3 mmol) NaBF<sub>4</sub> in 3 ml Wasser getropft. Der orange Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 1.47 g (+)-B (97%, bez. auf (+)-Norphos). Schmp. 191–192 °C (Zers.),  $[\alpha]_{D}^{22} = +174^{\circ}$  ( $c = 1$ ; 95proz. EtOH).

- 1) IV. Mittell.: H. Brunner und G. Agrifoglio, Monatsh. Chem. **111**, 275 (1980).
- 2) L. Horner, H. Siegel und H. Büthe, Angew. Chem. **80**, 1034 (1968); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **7**, 942 (1968).
- 3) W. S. Knowles und M. J. Sabacky, Chem. Commun. **1968**, 1445.
- 4) H. B. Kagan, Pure Appl. Chem. **43**, 401 (1975).
- 5) J. D. Morrison, W. F. Masler und S. Hathaway, Catal. Org. Synth. **1976**, 203.
- 6) J. D. Morrison, W. F. Masler und K. M. Neuberger, Adv. Catal. **25**, 81 (1976).
- 7) R. Pearce, Catalysis (London) **2**, 176 (1978).
- 8) D. Valentine und J. W. Scott, Synthesis **1978**, 329.
- 9) C. White, Organomet. Chem. **7**, 367 (1978).
- 10) A. S. Chan, J. J. Pluth und J. Halpern, Inorg. Chim. Acta **37**, I, 477 (1979).
- 11) A. de Cian, R. Weiss, J.-P. Haugegond, Y. Chauvin und D. Commereuc, J. Organomet. Chem. **187**, 73 (1980).
- 12) A. S. C. Chan und J. Halpern, J. Am. Chem. Soc. **102**, 838 (1980).
- 13) D. A. Slack, I. Grevling und M. C. Baird, Inorg. Chem. **18**, 3125 (1979).
- 14) H. Brunner, G. Agrifoglio, I. Bernal und M. W. Creswick, Angew. Chem. **92**, 645 (1980); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **19**, 641 (1980).
- 15) H. B. Kagan und T. P. Dang, J. Am. Chem. Soc. **94**, 6429 (1972).
- 16) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard und D. J. Weinkauff, J. Am. Chem. Soc. **97**, 2567 (1975).
- 17) M. D. Fryzuk und B. Bosnich, J. Am. Chem. Soc. **99**, 6262 (1977).
- 18) M. D. Fryzuk und B. Bosnich, J. Am. Chem. Soc. **100**, 5491 (1978).
- 19) K. Achiwa, J. Am. Chem. Soc. **98**, 8265 (1976).
- 20) H. Brunner und W. Pieronczyk, J. Chem. Res. (S) **1980**, 74; (M) **1980**, 1251.
- 21) H. B. Kagan, J. C. Fiaud, C. Hoornaert, D. Meyer und J. C. Poulin, Bull. Soc. Chim. Belg. **88**, 923 (1979).
- 22) Y. Suqi und W. R. Cullen, Chem. Lett. **1979**, 39.
- 23) T. Hayashi, K. Yamamoto und M. Kumada, Tetrahedron Lett. **1974**, 4405.
- 24) H. Brunner und W. Pieronczyk, Angew. Chem. **91**, 655 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **18**, 620 (1979).
- 25) K. Issleib und D. W. Müller, Chem. Ber. **92**, 3175 (1959).
- 26) A. M. Aguiar und D. Daigle, J. Am. Chem. Soc. **86**, 2299 (1974).
- 27) N. P. Nesterova, T. Y. Medved, Y. M. Polikarpov und M. I. Kabachnik, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **10**, 2210, 2295 (russ.) (1974) [Chem. Abstr. **82**, 43521f (1975)].
- 28) W. F. N. Pieronczyk, Dissertation, Univ. Regensburg 1979.
- 29) J. Meisenheimer und L. Lichtenstadt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **44**, 356 (1911).
- 30) I. G. M. Campbell und J. K. Way, J. Chem. Soc. **1960**, 5034.
- 31) I. G. M. Campbell und J. K. Way, J. Chem. Soc. **1961**, 2133.
- 32) W. E. McEwen, Top. Phosphorus Chem. **2**, 1 (1965).
- 33) B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, D. J. Weinkauff und G. L. Bachman, J. Am. Chem. Soc. **99**, 5946 (1977).
- 34) E. G. Cox, D. W. J. Cruickshank und J. A. S. Smith, Proc. Roy. Soc. London, Ser. A **247**, 1 (1958).
- 35) A. H. Narten, J. Chem. Phys. **48**, 1630 (1968).
- 36) D. W. J. Cruickshank und R. A. Sparks, Proc. Roy. Soc. London, Ser. A **258**, 270 (1960).
- 37) A. S. Bailey, T. S. Cameron, J. M. Evans und C. K. Prout, Chem. Commun. **1966**, 664.
- 38) H. J. Haupt, F. Huber, C. Krüger, H. Preut und D. Thierbach, Z. Anorg. Allg. Chem. **436**, 229 (1977).

- 39) *D. Thierbach* und *F. Huber*, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **451**, 137 (1979).  
40) *D. Thierbach* und *F. Huber*, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **457**, 189 (1979).  
41) *A. H. Alberts*, *K. Timmer* und *J. G. Noltes*, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 3375 (1979).  
42) *R. R. Schrock* und *J. A. Osborn*, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2397 (1971).  
43) *R. R. Schrock* und *J. A. Osborn*, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 2143 (1976).  
44) *H. Brunner* und *W. Pieronczyk*, *J. Chem. Res. (S)* **1980**, 76; (M) **1980**, 1275.  
45) *A. Levi*, *G. Modena* und *G. Scorrano*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 6.  
46) *R. Glaser*, *S. Geresh* und *J. Blumenfeld*, *J. Organomet. Chem.* **112**, 355 (1976).  
47) *D. Sinou* und *H. B. Kagan*, *J. Organomet. Chem.* **114**, 325 (1976).  
48) *S. Törös*, *B. Heil* und *L. Markó*, *J. Organomet. Chem.* **159**, 401 (1978).  
49) *W. S. Knowles*, *M. J. Sabacky* und *B. D. Vineyard*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10.  
50) *P. Aviron-Violet*, *Y. Colleuille* und *J. Varagnat*, *J. Mol. Catal.* **5**, 41 (1979).  
51) *I. Ojima* und *N. Yoda*, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 1051.  
52) *R. Glaser*, *M. Twaik*, *S. Geresh* und *J. Blumenfeld*, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4635.  
53) *M. Tanaka* und *J. Ogata*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 735.  
54) *B. E. Schönhammer*, Diplomarbeit, Univ. Regensburg 1979.  
55) *R. Glaser*, *J. Blumenfeld* und *M. Twaik*, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4639.  
56) *T. Hayashi*, *T. Mise*, *S. Mitachi*, *K. Yamamoto* und *M. Kumada*, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1133.  
57) *T. P. Dang*, *J. C. Poulin* und *H. B. Kagan*, *J. Organomet. Chem.* **91**, 105 (1975).  
58) *G. Descotes*, *D. Lafont* und *D. Sinou*, *J. Organomet. Chem.* **150**, C14 (1978).  
59) *E. Erlenmeyer jr.*, *Liebigs Ann. Chem.* **275**, 1 (1893).  
60) *E. Erlenmeyer jr.*, *Liebigs Ann. Chem.* **307**, 70 (1899).  
61) *E. Erlenmeyer jr.* und *J. T. Halsey*, *Liebigs Ann. Chem.* **307**, 138 (1899).  
62) *E. Erlenmeyer jr.* und *J. Kunlin*, *Liebigs Ann. Chem.* **307**, 163 (1899).  
63) *H. E. Cartier*, *Org. React.* **3**, 198 (1946).  
64) *E. Baltazzi*, *Q. Rev., Chem. Soc.* **9**, 150 (1955).  
65) *Y. S. Rao* und *R. Filler*, *Synthesis* **1975**, 749.  
66) *R. Filler*, *Adv. Heterocycl. Chem.* **4**, 75 (1965).  
67) *R. Glaser* und *M. Twaik*, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1219.  
68) *A. P. Morgenstern*, *C. Schutij* und *W. Th. Nauta*, *Chem. Commun.* **1969**, 321.  
69) *H. B. Kagan*, *N. Langlois* und *T. P. Dang*, *J. Organomet. Chem.* **90**, 353 (1975).  
70) *J. D. Morrison*, *R. E. Burnett*, *A. M. Aguiar* und *C. J. Morrow*, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1301 (1971).  
71) *J. B. Niederl* und *A. Zierling*, *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 885 (1942).  
72) *H. D. Dakin*, *J. Biol. Chem.* **82**, 439 (1929).  
73) *R. D. Heard*, *Biochem. J.* **27**, 54 (1933).  
74) *R. M. Herbst* und *D. Shemin*, *Org. Synth., Coll. Vol. II*, S. 1.  
75) *T. Okuda* und *Y. Fujii*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **30**, 698 (1957).  
76) *K. N. F. Shaw*, *A. McMillan* und *M. D. Armstrong*, *J. Org. Chem.* **23**, 27 (1958).  
77) *F. Mauthner*, *Liebigs Ann. Chem.* **370**, 372 (1909).  
78) *L. C. Raiford* und *C. H. Buurman*, *J. Org. Chem.* **8**, 466 (1943).  
79) *R. Glaser*, *S. Geresh*, *M. Twaik* und *N. L. Benoiton*, *Tetrahedron* **34**, 3617 (1978).  
80) *E. I. Karpeiskaya*, *E. S. Neupokoeva*, *L. F. Godunova*, *I. P. Murina*, *A. P. Kharchevnikov* und *E. I. Klabunovskii*, *Bull. Acad. Sci. USSR* **27**, 1190 (1978); *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1978**, 1368 (russ.) [*Chem. Abstr.* **90**, 23635h (1979)].  
81) *G. Gelbard*, *H. B. Kagan* und *R. Stern*, *Tetrahedron* **32**, 233 (1976).  
82) *S. M. Birnbaum*, *L. Levintow*, *R. B. Kingsley* und *J. P. Greenstein*, *J. Biol. Chem.* **194**, 455 (1952).  
83) *S. Yamada*, *T. Fujii* und *T. Shioiri*, *Chem. Pharm. Bull.* **10**, 680 (1962).  
84) *H. E. Cartier* und *M. C. Stevens*, *J. Biol. Chem.* **133**, 117 (1940).  
85) *J. Köttner* und *G. Greber*, *Chem. Ber.* **113**, 2323 (1980).  
86) *T. Hayashi*, *T. Mise*, *S. Mitachi*, *K. Yamamoto* und *M. Kumada*, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1133.

[265/80]