

# Enantioselektive Addition von Organometallreagentien an Carbonylverbindungen: Übertragung, Vervielfältigung und Verstärkung der Chiralität \*\*

Neue synthetische Methoden (83)

Von Ryoji Noyori\* und Masato Kitamura

Die nucleophile Addition von Organometallreagentien an Carbonylverbindungen ist eine der grundlegendsten Operationen der Organischen Synthese. Eine Modifizierung der Organometallkomponente durch chirale, nichtracemische Hilfsstoffe eröffnet einen allgemeinen Zugang zu optisch aktiven Alkoholen, wobei im besonderen die Leistungsfähigkeit der katalytischen Variante beeindruckend ist. Anders als die herkömmlichen Organolithium- oder Organomagnesiumreagentien ermöglichten Organozinkverbindungen eine ideale katalytische enantioselektive Alkylierung von Aldehyden, die zu einer breiten Palette von sekundären Alkoholen hoher optischer Reinheit führte. Die besten Ergebnisse (bis zu 99 % ee) liefert eine Kombination von Dialkylzinkverbindungen mit bestimmten sterisch überfrachteten  $\beta$ -Dialkylaminoalkoholen wie  $(-)$ -3-*exo*-Dimethylaminoisoborneol [ $(-)$ -DAIB] als Träger der Chiralitätsinformation. Die Alkylierung verläuft über einen zweikernigen Zinkkomplex, der ein chirales Aminoalkoxid, den Aldehyd und drei Alkylreste als Liganden enthält. Die Methode der Chiralitätsvervielfältigung ermöglicht eine enorme Chiralitätsverstärkung. So kann durch Einsatz von  $(-)$ -DAIB mit 14 % ee eine Enantioselektion bis zu 98 % erzielt werden. Dieser ungewöhnliche nichtlineare Effekt kann darauf zurückgeführt werden, daß sich die Diastereomeren (homochiralen und heterochiralen) zweikernigen Komplexe aus Dialkylzinkverbindung und dem Hilfsstoff DAIB in ihren chemischen Eigenschaften stark unterscheiden. Möglicherweise markiert dieses Phänomen den Beginn einer neuen Generation enantioselektiver organischer Reaktionen.

## 1. Einleitung

Die Chiralität ist ein wesentlicher Bestandteil der Natur und der molekularen Asymmetrie und spielt eine entscheidende Rolle in Wissenschaft und Technik. Eine Vielfalt wichtiger biologischer Vorgänge beruht auf dem Prinzip der molekularen Erkennung, die ein genaues Zusammenpassen der chiralen Strukturen erfordert. Auch für die Entwicklung neuer Materialien mit bislang unbekannten physikalischen Eigenschaften sind zunehmend nichtracemische Moleküle gefordert. Die enantioselektive Synthese chiraler organischer Verbindungen ist daher eine wichtige Aufgabe für den präparativ arbeitenden Chemiker. Ein allgemein anwendbares, vielseitiges Werkzeug hierzu ist unter anderem die asymmetrische Katalyse, die sich chiraler Metallkomplexe bedient<sup>[1]</sup>.

Neben Oxidation, Reduktion und der Umwandlung funktioneller Gruppen ist die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen eine der grundlegendsten Operationen zum Aufbau organischer Moleküle. Sehr gebräuchlich für diesen Zweck ist die Addition von Organometallreagentien an Carbonylverbindungen, eine Reaktion, die komplementär zur Reduktion von Aldehyden oder Ketonen ist und einen zuverlässigen Weg zu alkoholischen Produkten darstellt.

Den Anfang der Organometallchemie definiert die Entdeckung zinkorganischer Verbindungen durch *Frankland* im Jahre 1849<sup>[2]</sup>. Bei aller Anerkennung dieser Pionierleistung

wurde die Organozinkchemie doch zumindest hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit für Synthesen etwas unterschätzt. So verwendet man zwar in der Reformatsky-Reaktion<sup>[3]</sup> und der Simmons-Smith-Reaktion<sup>[4]</sup> Zink als Metall, aber in einfachen Alkylierungen von Carbonylverbindungen wurden die Organozinkverbindungen durch die fünfzig Jahre später entdeckten Grignard-Reagentien<sup>[5]</sup> und die von *Wittig*, *Gillman* und anderen entwickelten Organolithiumverbindungen<sup>[6]</sup> verdrängt, was vermutlich an der allgemeineren Anwendbarkeit, höheren Reaktivität und leichteren Handhabung dieser Substanzen liegt. In neuerer Zeit hat mit dem Ziel, bessere Selektivitäten zu erzielen, die Entwicklung der Chemie von bor-, aluminium-, titan-, lanthanoidorganischen Verbindungen etc. begonnen. Von besonderem Interesse wäre dabei eine enantioselektive Version der Reaktion zwischen Organometallreagens und Carbonylverbindung, die zu optisch aktiven Alkoholen führt.

Eine chirale, nichtracemische Umgebung läßt sich auf zwei Wegen in Organometallverbindungen einführen (Abb. 1): durch Koordination von aprotischen chiralen Lö-

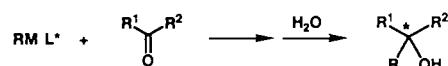


Abb. 1. Enantioselektive Addition von Organometallreagentien an Carbonylverbindungen.  $L^*$  = neutraler oder anionischer chiraler Ligand.

sungsmittel-Molekülen oder Komplexierungsagentien an das Metallzentrum oder durch Modifikation des Reagens mit protischen chiralen Hilfsstoffen wie Alkoholen oder Aminen, die metallorganische Alkoxide bzw. Amide ergeben.

[\*] Prof. Dr. R. Noyori, Dr. M. Kitamura  
Department of Chemistry, Nagoya University  
Chikusa, Nagoya 464-01 (Japan)

[\*\*] Teile dieser Übersicht wurden von R.N. während seiner Merck-Schuchardt-Vorlesungsreihe in der Bundesrepublik Deutschland im Mai 1989 vorgetragen. – Ar steht in diesem Beitrag für Arylsubstituenten.

Röntgenstrukturanalytisch und spektroskopisch hat man den molekularen Aufbau zahlreicher Organometallverbindungen der Hauptgruppenmetalle mit neutralen oder anionischen Liganden untersucht. Dabei zeigte sich, daß die sterischen und elektronischen Eigenschaften der Liganden deutlichen Einfluß auf die Struktur, einschließlich der Konfiguration, der Koordinationszahl am Metall und der Bindungspolarität, haben<sup>[7-9]</sup>. Viele Organometallverbindungen bilden lose Molekülverbände, und der Aggregationszustand, der letztendlich für die Umsetzung wesentlich ist, kann durchaus von der Struktur des Grundzustands verschieden sein. Organometallverbindungen weisen zwei komplementäre Eigenschaften auf: Die Nucleophilie der Kohlenstoffeinheit und die Lewis-Acidität des Metallzentrums wirken in der Alkylübertragungsreaktion zusammen. Aus diesem Grund können chirale Liganden Form und energetische Lage des Übergangszustands auf mehrere Arten verändern.

In den letzten beiden Jahrzehnten wurde durch geeignete Kombination von Organometallreagens und chiralem Hilfsstoff eine Fülle hohenantioselektiver Alkylierungsreaktionen an Carbonylverbindungen ausgearbeitet. Bislang war es allerdings in den meisten selektiven Reaktionen nötig, den chiralen Hilfsstoff in stöchiometrischen Mengen oder gar im Überschuß zuzugeben. Unsere Hoffnung richtete sich darauf, eine katalytische asymmetrische Induktion zu erreichen. Dabei entdeckten wir mit althergebrachten Organozinkverbindungen einige unerwartete, nichtklassische Effekte. Diese Übersicht beschreibt den historischen Hintergrund und unseren eigenen Beitrag auf diesem Gebiet<sup>[10-13]</sup>. Sie ist auf einfache Alkylierungen und Arylierungen beschränkt, geht

also auf die Umsetzungen mit komplexeren Kohlenstoffnucleophilen wie Metallenolaten oder Allylmetallverbindungen nicht ein.

## 2. Stöchiometrische asymmetrische Alkylierungen

### 2.1. Reaktionen mit Organometallreagentien nach Modifikation durch aprotische chirale Liganden

*Betti* und *Lucchi* betraten 1940 mit einer Publikation über die erfolgreiche Verwendung eines Grignard-Reagens und eines chiralen tertiären Amins als erste das Feld der enantioselektiven Alkylierung von Aldehyden<sup>[14]</sup>. Sie berichteten, daß das bei der Umsetzung von Benzaldehyd mit Methylmagnesiumiodid in Gegenwart von *N,N*-Dimethylbornylamin gebildete 1-Phenylethanol (73% Ausbeute) einen Drehwert von 0.30° aufwies. Jedoch bereits zwei Jahre später schlossen *Tarbell* und *Paulson*, da sie nicht in der Lage waren, dieses Ergebnis zu reproduzieren, daß kein optisch aktiver Alkohol gebildet wurde, sondern daß eine neutrale, optisch aktive Verunreinigung während der Reaktion entstanden sei<sup>[15]</sup>. Das ursprüngliche Konzept blieb dennoch gültig; bestimmte chirale Komplexierungsagentien können eine enantioselektive Addition von Organometallverbindungen an Aldehyde bewirken.

1953 erschien eine Arbeit von *Cohen* und *Wright* über die Reaktion von 2-Oxo-2-phenylessigsäureethylester mit 1.6 Äquivalenten Ethylmagnesiumchlorid und (2*R*,3*R*)-Dimethoxybutan in Benzol, bei der 2-Hydroxy-2-phenylbuttersäureethylester in 37% Ausbeute und 5% ee entstand<sup>[16]</sup>. In

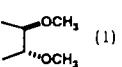
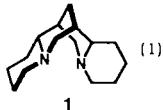
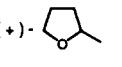
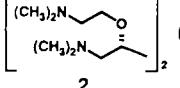
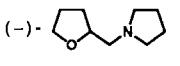
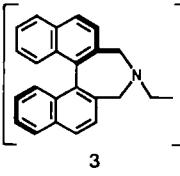
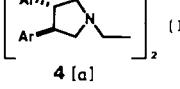
*Ryoji Noyori* wurde 1938 in Kobe, Japan, geboren. Er studierte an der Kyoto University, erwarb 1963 den Mastertitel, promovierte 1967 bei *H. Nozaki* und ging 1968 als Associate Professor an die Nagoya University. Nach einem Aufenthalt an der Harvard University bei *E. J. Corey* 1969-1970 kehrte er nach Nagoya zurück und wurde 1972 auf seine jetzige Position berufen. Sein Forschungsinteresse gilt vorwiegend der Entwicklung und Anwendung neuer synthetischer Methoden, insbesondere unter Verwendung von Organometallreagentien. Auf ihn gehen viele neue Verfahren für asymmetrische Synthesen, unter anderem einige außerordentlich wichtige enantioselektive katalytische Reaktionen, die auf der *BINAP*(*P,P'*-(1,1'-Binaphthyl-2,2'-dyl)bis(diarylphosphan))-Chemie beruhen, zurück. Die von ihm ausgearbeiteten metallorganischen Methoden eröffneten neue, hocheffiziente Zugänge zu Terpenen, Vitaminen,  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Alkaloiden, Prostaglandinen, Kohlenhydraten, Nucleinsäuren etc. Noyoris wissenschaftliche Leistungen wurden mit einer großen Zahl von Preisen und Ehrungen gewürdigt, darunter dem Chemical Society of Japan Award (1985), der Centenary Medal and Lectureship der Royal Society of Chemistry (1989), dem Fluka-Preis (1989), dem Naito Foundation Research Prize (1989) und dem Toray Science & Technology Prize (1990).



*Masato Kitamura* wurde 1956 in Nagoya geboren und studierte Agrarchemie an der Nagoya University, wo er unter Anleitung von *T. Goto* und *M. Isobe* über die Totalsynthese von Maytansin promovierte. 1983 verbrachte er ein Jahr als Postdoctoral Fellow bei *G. Stork* (Columbia University) und kam dann als Assistant Professor zur Gruppe von *R. Noyori*. Er erhielt 1989 den Chemical Society of Japan Award for Young Chemists.

Reaktionen dieser Art sind mehrzähnige Ether wie Dimethoxybutan, Hexa(*O*-methyl)mannitol oder Penta(*O*-methyl)-arabitol effektivere Hilfsstoffe als einzähnige chirale Ether<sup>[17]</sup>. Tabelle 1 zeigt die Entwicklung auf diesem Terrain.

Tabelle 1. Durch chirale Liganden vermittelte enantioselektive Addition von Organometalreagentien an Carbonylverbindungen.

Chiraler Ligand (Äquiv.)	Reagens (Äquiv.)	Substrat (Äquiv.)	ee [%]. Lit. Konfi- guration
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{MgCl}$ (1)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ , (0.64)	5, – [16]
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ (1)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (0.8)	22, ( <i>R</i> ) [18]
(+)- 	$\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ (0.22)	<i>t</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{CHO}$ (0.33)	11, – [22]
	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ (0.55)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (0.5)	52, ( <i>S</i> ) [19d]
(-)- 	$\text{CH}_3\text{Li}$ (0.83)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (0.75)	19, – [23]
	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ (0.88)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (0.24)	95, ( <i>R</i> ) [20]
	$1\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{MgBr}$ (0.83)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (0.33)	75, ( <i>S</i> ) [21]

[a] Ar = 3,5-Xylyl.

In den späten sechziger Jahren begannen wir uns für die Anwendung von (–)-Spartein **1**, einem natürlich vorkommenden tertiären Diamin, in Reaktionen gemäß Abbildung 1 zu interessieren und beobachteten damit in der Umsetzung von Benzaldehyd und Ethylmagnesiumbromid einen ee-Wert von 22%<sup>[18]</sup>. Organolithiumreagentien wurden durch die Chiralitätsinformation dieses Liganden weniger beeinflußt als die entsprechenden Magnesiumverbindungen. *Seebach* et al. untersuchten systematisch den Einfluß von vielzähligen Liganden<sup>[19]</sup> und erhielten 52% ee in der Reaktion von Benzaldehyd und *n*-Butyllithium unter Einwirkung des Aminoethers **2**<sup>[19d]</sup>. Schließlich erzielten *Mazaleylat* und *Cram* in der gleichen Alkylierung bei Verwendung des chiralen Diaminliganden **3**, der drei  $C_2$ -Achsen aufweist, 95% ee<sup>[20]</sup>. Ein starker Lösungsmittelleffekt wurde beobachtet, wobei Diethylether bei – 120 °C den besten ee-Wert lieferte.

Ähnliche Diaminliganden wie **3**, die zwei *trans*-3,4-Diarylpyrrolidineinheiten enthalten (z. B. **4**), waren in der asymmetrischen Addition von Arylmagnesiumbromid an Aldehyde wirksam, und man isolierte die Produktalkohole in bis zu 75% ee<sup>[21]</sup>.

## 2.2. Reaktionen mit Organometallreagentien nach Modifikation durch protische chirale Hilfsstoffe

Obwohl heutzutage häufig angewendet, wurde diese Strategie erst vor kurzem erschlossen. Da man die Bedeutung von Molekülverbänden bei metallorganischen Reaktionen nicht richtig einschätzte, dachten die meisten Synthesechemiker, daß die Reaktion von Organolithiumreagentien oder Grignard-Reagentien des Typs  $\text{RMgX}$  mit protischen Verbindungen unter Alkaneliminierung zu Metallverbindungen führt, die keine Alkylierungsmittel mehr sind. Im Jahre 1969 allerdings wiesen *Inch* et al. nach, daß in Gegenwart des  $\alpha$ -D-Glucofuranosederivats **5** (Tabelle 2) mit einer freien Hydroxygruppe Ethylmagnesiumbromid mit Cyclohexylphenylketon reagiert (Verhältnis 1:1:7.5:0.5) und den entsprechenden Alkohol in 70% ee mit 95% Ausbeute liefert<sup>[24]</sup>. Wahrscheinlich verläuft diese Reaktion über eine mehrkernige Magnesiumspezies, die eine oder mehrere Methylgruppe(n) sowie ein Zuckeralkoxid als Liganden aufweist.

Später wurde der Einfluß chiraler Aminoalkohole wie *N*-Methylephedrin **6**<sup>[25–27]</sup> und Darvon-Alkohol **8**<sup>[28]</sup> sowie chiraler Dihydrooxazole wie **7**<sup>[29]</sup> auf Alkylierungen mit Grignard-Reagentien, Organocupraten, Organoaluminaten etc. untersucht. *Mukaiyama* et al. erzielten bei der Reaktion von Benzaldehyd und *n*-Butyllithium in Gegenwart des von Prolin abgeleiteten Diamins **9** in Dimethoxymethan/Dimethylether (1/1) als Lösungsmittel bei – 123 °C 95% ee<sup>[30]</sup>. Auch die Umsetzung mit Lithiumtrimethylsilylacetylid, die für Corticoidsynthesen verwendet wurde, verlief mit einem sehr hohen ee-Wert (92%)<sup>[31]</sup>.

Chiral modifizierte Organotitanverbindungen sind ebenfalls präparativ von Bedeutung<sup>[32]</sup>. *Seebach* et al. fanden in umfangreichen Untersuchungen, daß aromatische Aldehyde mit mehr als 98% ee zu Diarylalkoholen aryliert werden können, indem man sie mit Organotitanverbindungen umsetzt, die in situ aus enantiomerenreinem 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl (Binaphthol) **11**, Chlorotitantrisopropoxid und Aryl-Grignard-Reagens erzeugt werden<sup>[33]</sup>. *Reetz* et al. beobachteten, daß mit *N*-sulfonylierten Derivaten von Nor-ephedrin wie **12** (Ar = Mesyl) zur Modifikation von Methyltitanreagentien die Methylierung von aromatischen Aldehyden zu (*R*)-Alkoholen in ca. 90% ee gelingt<sup>[34]</sup>. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren des Titanreagens enthalten eine Vielzahl von Signalen, was mit einer einzelnen monomeren oder dimeren Verbindung nicht in Einklang zu bringen ist. In Tabelle 2 sind einige repräsentative Beispiele für Umsetzungen mit chiral modifizierten Organometallreagentien zusammengefaßt.

## 2.3. Reaktionen mit durch Binaphthol modifizierten kombinierten Lithium/Magnesium-Reagentien

Wie in Abschnitt 2.2 deutlich wurde, kann ein hohes Maß an Enantioselektivität, die auf einer vom Liganden ausge-

Tabelle 2. Enantioselektive Reaktionen von chiralen modifizierten Organometallreagentien mit Carbonylverbindungen.

Chiraler Hilfsstoff (Äquiv.)	Reagens (Äquiv.)	Substrat (Äquiv.)	ee [%]. Lit. Konfiguration
	(1)	$\text{CH}_3\text{MgBr}$ (1.75)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COC}_6\text{H}_{11}$ (0.5) 70, (R) [24]
	(1)	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Mg}$ (1)	$\text{i-C}_4\text{H}_9\text{CHO}$ (0.75) 20, (R) [25]
	(1)	$\text{CH}_3\text{MgBr}$ (1.75)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COC}_2\text{H}_5$ (0.5) 25, (S) [29]
	(-)	$(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ (-)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (-) 16.5, (R) [26]
	(1)	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{AlLi}$ (1)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCO}_2\text{CH}_3$ (0.95) 43, - [28]
	(1)	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ (1.68)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (0.25) 95, (S) [30]
	(1)	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ (0.67)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (0.33) 36, (R) [35]
	(1)	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ (0.68)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (0.25) 90, (S) [40]
	(-)	$\text{CH}_3\text{Li}/\text{TiCl}_4$ (-)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (-) 8, (S) [32 a]
	(-)	$(\text{CH}_3)_2\text{Ti}(\text{O}-i\text{-C}_3\text{H}_7)_2$ (-)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (-) 13.5, (S) [32 b]
	(R)-11 (1)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ (1)	$\text{i-C}_{10}\text{H}_7\text{CHO}$ (0.77) >98, - [33]
	(1)	$(\text{CH}_3)_4\text{Ti}$ (1)	$\text{o-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$ (0.91) 90, (R) [34]
	(1)	$(\text{CH}_3)_2\text{Ti}(\text{O}-i\text{-C}_3\text{H}_7)_2$ (1)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (0.33) 54.1, (R) [36]

henden Chiralitätsübertragung beruht, erreicht werden, wenn chiraler Hilfsstoff, Carbonylverbindung und organische Substituenten (Alkyl, Aryl etc.) sorgfältig aufeinander abgestimmt werden. Eine allgemein anwendbare Methode existierte deshalb lange Zeit nicht. Die chemischen und optischen Ausbeuten bei Umsetzungen mit Organolithium- und Organomagnesiumverbindungen hängen oft sehr stark von Faktoren wie den Reaktionsbedingungen, dem Verhältnis chiraler Ligand: Alkylmetallverbindung: Substrat und der Art und Weise, wie das chirale Reagens hergestellt wird, ab.

Wenn gleich bei den Titanreagentien normalerweise 1–1.3 Äquivalente des chiralen Hilfsstoffs genügen<sup>[33]</sup>, ist in vielen anderen Fällen der Träger der Chiralitätsinformation in großem Überschuß zur Carbonylverbindung (meistens 4 Äquivalente oder mehr) einzusetzen, um eine enantioselektiv optimale Addition zu erzielen. Dies kann man darauf zurückführen, daß sich im Reaktionssystem achirale *und* chirale Alkylierungsreagentien befinden, die miteinander konkurrieren und mit unterschiedlicher Selektivität und verschiedenen Geschwindigkeiten zu den Produkten führen. Daher ist die Bildung einer einzigen, hochreaktiven Spezies mit ausgezeichneter chiraler Erkennung unabdingbar für eine stereoselektive Reaktion.

Das leicht herstellbare Li/Mg-Agent 13 (empirische Formel siehe Abb. 2) erfüllt diese Bedingung in vorzüglicher

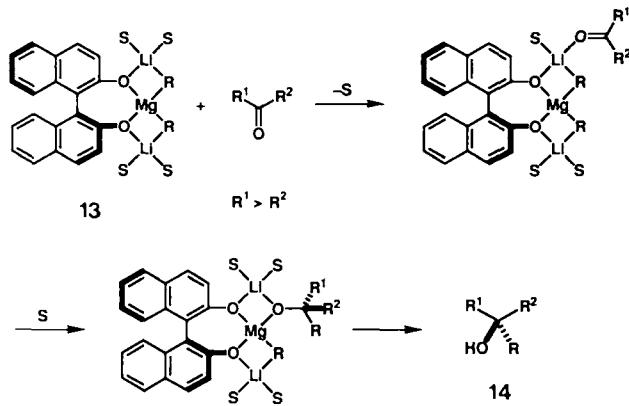


Abb. 2. Enantioselektive Addition von Binaphthol-modifizierten Li/Mg-Agenten an Carbonylverbindungen. S = Solvens.

Weise, denn mit koordinativ gesättigtem Lithium und Magnesium können Komplikationen durch Polymerisation oder Aggregation verhindert werden, und durch den  $C_2$ -chiralen zweizähnigen Liganden wird die Zahl der möglichen reaktiven Spezies minimiert<sup>[33, 37]</sup>. Die beiden Metalle spielen unter Umständen genau definierte Rollen als Alkyldonor und Carbonyl-aktivierendes Zentrum, was zu einer hohen Reaktivität führt.

So wurde das Ethylierungsagens (S)-13 ( $R = \text{Ethyl}$ ) mit zwei homotopen Ethylgruppen durch Behandlung von in THF gelöstem enantiomerenreinem (S)-Binaphthol (S)-11 zunächst mit zwei Äquivalenten *n*-Butyllithium und dann mit 1 Äquivalent Diethylmagnesium bei  $-78^\circ\text{C}$  hergestellt. Tatsächlich ließ sich das homogene, goldgelbe Reagens (0.074 M) in THF/Dimethoxyethan (DME) (1/1,  $-100^\circ\text{C}$ , 1 h) mit 1 Äquivalent Benzaldehyd in 93% Ausbeute und mit 92% ee zu (S)-1-Phenyl-1-propanol 14 ( $R = \text{Ethyl}$ ,  $R^1 = \text{Phenyl}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ) umsetzen. Tabelle 3 verdeutlicht, daß

bei einer Reihe von aromatischen und aliphatischen Aldehyden mit (S)-13 in äquimolarer Menge (kein Überschub) die Produktalkohole mit > 80% ee erhalten werden<sup>[11]</sup>.

Tabelle 3. Enantioselektive Reaktionen der Li/Mg-Agentien (S)-13 mit Carbonylverbindungen  $R^1R^2C \cdot O$  [a].

R in (S)-13	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausb. [%]	Produkt ee [%]	Konfiguration
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	93	92	S
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	98	83	S
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	40	85	S
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	86	85	S
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	68	84	[b]
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	98	88	[b]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	H	89	82	[b]
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	57	45	[b]

[a] Die Reaktionen wurden bei  $-100^{\circ}C$  in THF/DME 1/1 durchgeführt.

[b] Nicht bestimmt.

Eine 0.074 M [D<sub>8</sub>]THF-Lösung von Di-O-lithiobinaphthol, das man durch Mischen von (S)-11 und n-Butyllithium im Molverhältnis 1:2 und nachfolgende Umkristallisation aus THF/Hexan herstellte, zeigte ein breites <sup>7</sup>Li-NMR-Signal bei  $\delta = -0.25$  (LiCl in [D<sub>8</sub>] THF als externer Standard, Halbwertsbreite  $\nu_{1/2} = 14$  Hz bei  $20^{\circ}C$ ). Auch die aromatischen Protonen gaben breite NMR-Signale. Nach Zugabe eines Äquivalents Diethylmagnesium waren die Signale sehr viel schärfer (Abb. 3).

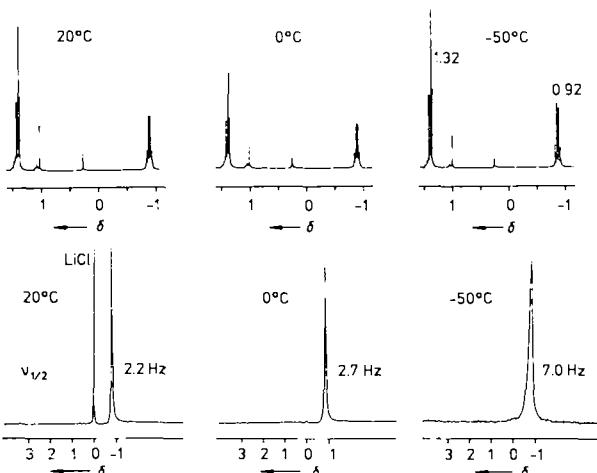


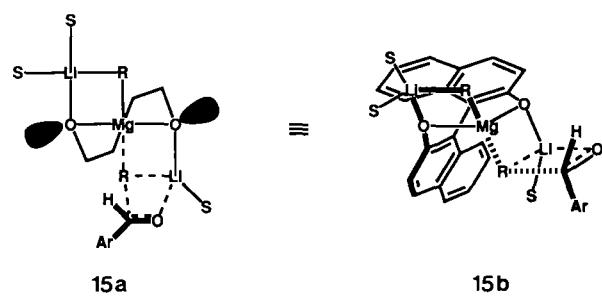
Abb. 3. <sup>1</sup>H- (oben, TIF als interner Standard) und <sup>7</sup>Li-NMR-Spektren (unten, LiCl in [D<sub>8</sub>]THF als externer Standard) von 13 (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, S = [D<sub>8</sub>]THF, 0.074 M in [D<sub>8</sub>]THF, bei 20, 0 und  $-50^{\circ}C$ ).

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von 13 (R = Ethyl) bei Temperaturen zwischen 20 und  $-50^{\circ}C$  wiesen nur ein gut aufgelöstes Tripplett bei  $\delta = 1.32$  und ein Quartett bei  $\delta = -0.92$  auf, die den Methyl- bzw. Methylenprotonen zugeordnet werden können<sup>[38]</sup>. Das bei  $20^{\circ}C$  aufgenommene <sup>7</sup>Li-NMR-Spektrum zeigte ein Signal ( $\nu_{1/2} = 2.2$  Hz) bei  $\delta = -0.96$ , das im  $-50^{\circ}C$ -Spektrum verbreitert war ( $\delta = -0.98$ ,  $\nu_{1/2} = 7.0$  Hz). Offensichtlich findet eine Äquilibrierung wie etwa ein Austausch von koordinierten THF-Molekülen statt, aber dieser dynamische Effekt beeinflußt die magnetische Umgebung der Ethylprotonen nicht über-

mäßig. Bei Zugabe von Benzaldehyd wurde das Spektrum durch das Auftauchen neuer, breiter <sup>7</sup>Li-Signale bei tiefem Feld komplizierter. Doch bemerkenswerterweise blieb, wenn auch mit geringerer Intensität, das ursprüngliche Signal bei  $\delta = -0.98$ , das 13 zugeordnet wird, während der Alkylierungsreaktion erhalten.

Das Ausmaß der Enantioselektivität der Alkylierung mit 13 wurde vom Umsatz der Ausgangsmaterialien nur wenig beeinflußt. So ergab die Ethylierung von Benzaldehyd mit 4 Moläquivalenten (S)-13 (R = Ethyl) dieselbe Enantioselektivität wie die mit einer äquimolaren Menge (S/R = 96/4), wohingegen ein halbes Moläquivalent des Reagens eine geringe Abnahme der Selektivität zur Folge hatte (S/R = 91/9, 90% Ausbeute). Die entstehenden Alkoxoalkylmetallverbindungen verursachen möglicherweise eine umgekehrte Enantioselektivität der Alkylierung<sup>[39]</sup>.

Bei der Ethylierung von Benzaldehyd verändert sich der ee-Wert von 66 % auf 92 %, wenn man die Reaktionstemperatur von  $20^{\circ}C$  auf  $-100^{\circ}C$  erniedrigt. Trägt man  $\ln(S/R)$  gegen  $1/T$  auf, erhält man eine Gerade, aus deren Steigung sich die Energiedifferenz der Übergangszustände bei der Alkylierung zum (S)- bzw. (R)-Alkohol zu 1.3 kcal mol<sup>-1</sup> ergibt. Diese Proportionalität weist darauf hin, daß innerhalb dieses Temperaturbereichs in der Tat nur eine einzige chirale Spezies an der enantioselektiven Alkylierung beteiligt ist. Bei einer weiteren Temperaturniedrigung würde man selbstverständlich eine weitere Zunahme der Selektivität erwarten, aber das Festwerden der Lösung verhinderte derartige Experimente. Eine mögliche Struktur des Übergangszustands, der das (S)-Alkoxidprodukt ergibt, ist 15 (die Naphthalinringe sind in 15a weggelassen).



Die Umsetzungen mit (S)-13 sind eine der effektivsten Routen, um Carbonylverbindungen enantioselektiv zu alkylieren, aber sie beruhen noch immer auf einer stöchiometrischen Chiralitätsübertragung, d. h. um optisch aktive Alkohole zu erhalten, muß eine äquimolare Menge des Binaphthols eingesetzt werden.

### 3. Katalytische enantioselektive Alkylierungen

#### 3.1. Konzept

Neutrale oder anionische, über Heteroatome gebundene Hilfsstoffe verändern in großem Maß die Reaktivität metallorganischer Verbindungen. In bestimmten Fällen könnte durch Zugabe eines chiralen Hilfsstoffs nicht nur eine Erhöhung der Reaktivität, sondern zur gleichen Zeit auch eine

Steuerung des absoluten stereochemischen Reaktionsverlaufs gelingen. Offensichtlich verkörpert eine katalytische asymmetrische Alkylierung das Idealziel, für dessen Erreichen ein möglicher Weg in Abbildung 4 skizziert ist. Hierbei glückt die Addition einer Dialkylmetallverbindung  $R_2M$  an ein prochirales Carbonylsubstrat durch Zugabe einer katalytischen Menge des protischen, chiralen Hilfsstoffs  $HX^*$ . Natürlich liegen die Organometallverbindungen nicht, wie der Einfachheit halber in Abbildung 4 formuliert, monomer vor, sondern als Molekülverbände oder als lose Aggregate mit anderen Teilchen<sup>[9]</sup>.

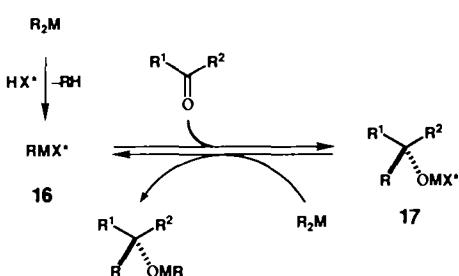


Abb. 4. Durch einen protischen Hilfsstoff  $\text{HX}^*$  katalysierte enantioselektive Alkylierung.  $\text{M}$  = Metall.  $\text{X}^*$  = chiraler Heteroatom-Ligand.

Um bei einer Umsetzung gemäß Abbildung 4 ein hohes Maß an Enantioselektivität zu erreichen, muß der anionische chirale Ligand  $X^*$  über eine dreidimensionale Struktur verfügen, durch die die diastereomeren Übergangszustände des Alkylübertragungsschritts  $16 \rightarrow 17$  eindeutig differenziert werden. Zusätzlich müssen für eine katalytische asymmetrische Induktion einige Voraussetzungen hinsichtlich der Kinetik erfüllt sein: Zum ersten sollte die Geschwindigkeit der Alkylierung durch das chiral modifizierte Organometallreagens  $16$  die der Reaktion der ursprünglichen achiralen Verbindung  $R_2M$  deutlich überschreiten. Zum zweiten muß sich der Ligand  $X^*$  durch Einwirkung des Alkyldonors oder des Carbonylsubstrats vom primär gebildeten Metallalkoxid  $17$  leicht entfernen lassen, damit ein Katalysecyclus zustande kommt. Dies sind die Grundvoraussetzungen für einen hohen Umsatz und eine ausgezeichnete Übertragung der Chiralitätsinformation. Die genannten Überlegungen gelten vollkommen analog für Reaktionen, bei denen aprotische Liganden eingesetzt werden.

Wenngleich in unseren Tagen eine breite Palette aus geklärter chiraler Hilfsstoffe und Liganden verfügbar ist, erfüllen die konventionellen Organolithium- oder -magnesiumverbindungen die oben beschriebenen kinetischen Bedingungen nur unzureichend. *Cram* et al. erhielten beispielsweise bei der Reaktion von *n*-Butyllithium und Benzaldehyd in Gegenwart von 0.77 Mol-% eines chiralen Diamins mit Binaphtholskelett 1-Phenyl-1-pentanol in nur 7% *ee*<sup>[20]</sup>. *Hogeveen* et al. erhielten im gleichen Reaktionssystem 1-Phenyl-1-pentanol mit 19% *ee*, als sie 2.4 Mol-% des chiralen Lithiumamids **10** (siehe Tabelle 2), das aus (*S*)- $\alpha$ -Methylbenzylamin erhältlich ist, einsetzen, und beobachteten zudem eine Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit<sup>[40]</sup>. Die Geschwindigkeit der katalysierten asymmetrischen Alkylierung scheint also die der unkatalysierten Alkylierung merklich zu überschreiten, doch der Faktor ist für einen präparativ brauchbaren Umsatz zu gering.

### 3.2. Alkylierungen mit Diorganozinkverbindungen unter Aminoalkohol-Katalyse

Unter der Fülle metallorganischer Verbindungen sind die Dialkylzinkverbindungen für die von uns angestrebte katalytische asymmetrische Alkylierung ideal geeignet: In den üblichen Kohlenwasserstoff- und Ether-Lösungsmitteln reagieren sie nicht mit Aldehyden. Wird beispielsweise Dimethyl- oder Diethylzink in Toluol mit Benzaldehyd bei oder unterhalb Raumtemperatur gemischt, tritt eine gelbe Farbe auf, der eine reversible Donor-Acceptor-Wechselwirkung zugrunde liegt<sup>[41]</sup>. Man beobachtet jedoch keine chemische Reaktion, ja nicht einmal eine Änderung des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums. Bei höherer Temperatur findet eine Ethylierung statt, allerdings nur sehr langsam.

Es gab einige Versuche, Dialkylzinkverbindungen für die katalytische asymmetrische Alkylierung von Benzaldehyd einzusetzen. In Gegenwart von Pd<sup>II</sup>- oder Co<sup>II</sup>-Komplexen des (1*R*)-Campherchinonoxims wird die Reaktion etwas beschleunigt, und das Ethylierungsprodukt wird mit 40–60% *ee* erhalten<sup>[42a]</sup>. 1984 berichteten *Oguni* und *Omi*, daß bestimmte  $\beta$ -Aminoalkohole ebenfalls die Ethylierung von Benzaldehyd katalysieren<sup>[42b]</sup>. Beispielsweise erhält man in Toluol bei 24 °C in Gegenwart von 2 Mol-% (S)-Leucinol nach 48 h (*R*)-1-Phenyl-1-propanol (*R*)-18 in 48.8% *ee* und 96% Ausbeute, doch sind andere einfache Aminoalkohole weniger wirksam. In diesem ersten erfolgreichen Experiment war der *ee*-Wert noch nicht befriedigend, und die Reaktion verlief langsam.

Mit Blick auf die enorme Bedeutung der „ligand acceleration“<sup>[14, 15]</sup> in dem in Abbildung 4 vorgestellten Szenario haben wir – in der Hoffnung, eine größere Beschleunigung der nucleophilen Alkylierung zu erreichen, – eine Vielzahl zweizähniger protischer Hilfsstoffe und aprotischer Liganden getestet<sup>[10, 13]</sup>. Abbildung 5 enthält für eine Reihe chiraler

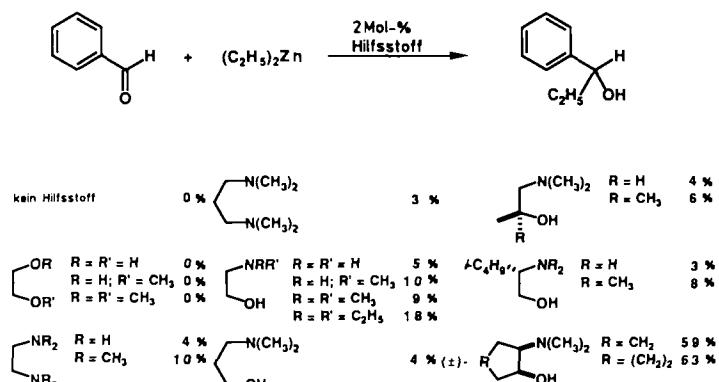


Abb. 5. Ausbeuten der Ethylierung von Benzaldehyd mit Diethylzink in Gegenwart von 2 Mol-% Hilfsstoff (Toluol, 0 °C, 1 h).

Hilfsstoffe die bei der Ethylierung von Benzaldehyd mit Diethylzink (Molverhältnis 1:1.2) in Toluol erzielten Ausbeuten. Auch aprotische Additive wie *N,N,N',N'*-Tetramethyl-ethylenediamin wirken beschleunigend, und die Effizienz eines Hilfsstoffs hängt offenbar stark von dessen Struktur und Substitutionsmuster ab.  $\beta$ -Dialkylaminoalkohole erweisen sich den entsprechenden mono- oder nichtalkylierten Verbindungen als überlegen. *N,N*-Dimethylleucinol ist etwa

dreimal so reaktiv wie Leucinol selbst, bei dem das acide Proton am Stickstoff unter Umständen zu Komplikationen führt (3 % → 8 %). Eine weitere beeindruckende Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit bewirkten sterisch gehinderte  $\alpha,\beta$ -disubstituierte  $\beta$ -Dialkylaminoalkohole; einige cyclische Verbindungen waren 10- bis 100 mal wirkungsvoller als einfache, von Aminosäuren abgeleitete Alkohole. Später fanden wir, daß einfache, acyclische  $\beta$ -Dialkylaminoalkohole, die einen sterisch anspruchsvollen  $\alpha$ -Substituenten tragen, ähnlich wirksam sind<sup>[13, 44]</sup>.

Im Jahre 1986<sup>[10]</sup> berichteten wir zum ersten Mal über eine hochenantioselektive Alkylierung, die durch  $(-)$ -3-*exo*-Dimethylaminoisoborneol [ $(-)$ -DAIB **19**]<sup>[45]</sup>, einen von Campher abgeleiteten, sterisch überfrachteten, chiralen  $\beta$ -Dialkylaminoalkohol, katalysiert wird (Abb. 6). In Gegenwart von 2 Mol-%  $(-)$ -DAIB schreitet zum Beispiel die Reaktion von Benzaldehyd und Diethylzink in Toluol bei 0 °C schnell fort, und nach 6 h erhält man  $(S)$ -**18** in 98 % ee und 97 % Ausbeute. Mit dem Isomer von **19**,  $(+)$ -3-*endo*-Dimethylaminoborneol **20**, entsteht in 95 % ee  $(R)$ -**18**<sup>[46]</sup>.

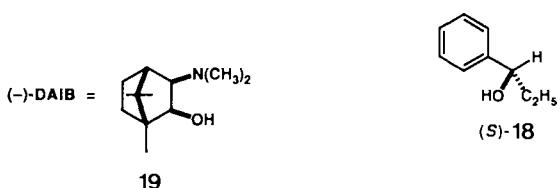
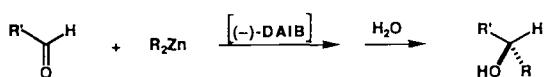
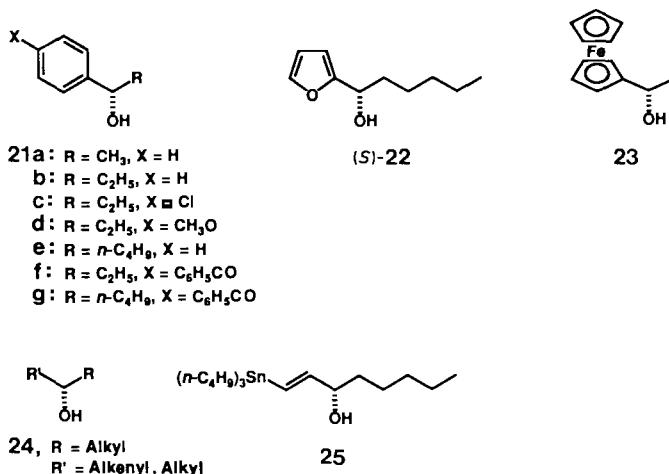


Abb. 6. DAIB-vermittelte enantioselektive Addition von Dialkylzinkverbindungen an Aldehyde. R = Alkyl; R' = Aryl, Alkenyl, Alkyl.

Eine große Palette von Alkylierungsreagentien und Aldehyden lässt sich in einer DAIB-katalysierten enantioselektiven Reaktion umsetzen; Dimethyl-, Diethyl- und andere einfache Dialkylzinkreagentien sind gleichermaßen verwendbar; die Methylierung von Benzaldehyd verläuft zwar beträchtlich langsamer als andere Alkylierungen, doch der ee-Wert liegt über 90 %; Alkohole des Typs **21** entstehen aus substituierten Benzaldehyden; die Reaktion von Furan-2-carbaldehyd und Di-*n*-pentylzink liefert das synthetisch bedeutsame  $(S)$ -**22** in über 95 % ee<sup>[13, 47]</sup>; Ferrocencarbaldehyd reagiert zu optisch aktivem **23**, einer Schlüsselverbindung für die Synthese chiraler Ferrocenderivate<sup>[13]</sup>; auch bestimmte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte und aliphatische Aldehyde können enantioselektiv alkyliert werden, wobei die ee-Werte der Produkte **24** in hohem Maße von der Struktur des Substrats abhängen, so entsteht aus Di-*n*-pentylzink und (*E*)-3-tributylstannylylpropenal mit *S/R* = 93/7 **25**, ein chiraler Baustein für die Prostaglandin-Synthese via Dreikomponentenkupplung<sup>[48]</sup>.

Indem es eine hohe Reaktivität gepaart mit ausgezeichneter Stereoselektivität bedingt, erfüllt DAIB also in der Tat die Bedingungen, die einen idealen chiralen Hilfsstoff definieren. Unserer ersten Veröffentlichung<sup>[10]</sup> folgten zahlreiche Publikationen über eine Serie verwandter Arbeiten<sup>[49–52]</sup>, und heute steht eine stattliche Anzahl chiraler  $\beta$ -Aminoalkohole für enantioselektive Alkylierungen zur Verfügung. Einige erfolgreiche Umsetzungen sind in Tabelle 4 aufge-

führt. Die Reaktion von racemischem 2-Phenylpropanal und Diethylzink in Gegenwart von  $(2R)$ - $(-)$ -1-Diisopropylamino-3,3-dimethyl-2-butanol verläuft mit einer Unterscheidung zwischen den Enantiomeren von 5.4:1<sup>[53]</sup>. Wir fanden eine ziemlich gute Korrelation zwischen Reaktivität und Enantioselektivität: hohe enantiofaciale Differenzierung wird bei schnellen Reaktionen erzielt<sup>[13]</sup>. Die  $\beta$ -Dialkylami-



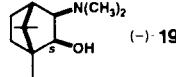
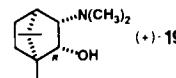
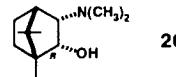
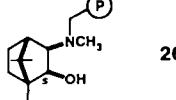
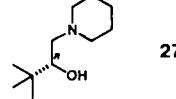
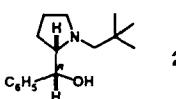
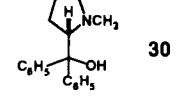
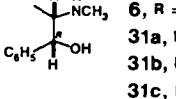
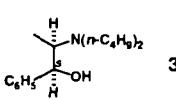
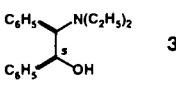
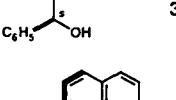
noalkohole **26–33** gehören zu den hochwirksamen Katalysatoren. Fréchet et al. gelang es, DAIB an Polystyrolträgern zu fixieren und so Wiedergewinnung und erneuten Einsatz des chiralen Katalysators zu vereinfachen, wobei sich allerdings die Reaktionsgeschwindigkeit verringerte<sup>[50a]</sup>. Ähnlich wirken polymergebundene Ephedrine<sup>[50a, 51j]</sup>, und auch einige immobilisierte  $\beta$ -Iminoalkohole fungieren als Katalysatoren<sup>[50b]</sup>. Weiterhin können gewisse  $\gamma$ -Dialkylaminoalkoholderivate wie **36** – sogar in Kombination mit Divinylzink – eingesetzt werden<sup>[54]</sup> (siehe Tabelle 5).

Die Reaktivität des Aldehyds wird durch bestimmte funktionelle Gruppen in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe erhöht, allerdings nimmt dabei oft die Enantioselektivität ab. Ursache ist vermutlich eine Heteroatomkoordination an das Zinkatom, die den unkatalysierten, achiralen Reaktionsweg erleichtert. Zum Beispiel lassen sich 3-Oxo-3-phenylpropionaldehyd und Brenztraubensäurepropylester leicht mit Diethylzink ethyliert, sogar ohne Zusatz von Aminoalkoholen, aber die Produkte sind racemisch. Der Acetessigsäure-*n*-butylester und Acetophenon werden unter den üblichen Bedingungen nicht alkyliert. Dagegen ergeben  $\gamma$ - und  $\delta$ -Ketoester die entsprechenden Hydroxyester in optisch aktiver Form<sup>[51i]</sup>. *p*-Benzoylbenzaldehyd, ein Ketoaldehyd, wird chemoselektiv zum optisch aktiven sekundären Alkohol **21f** ethyliert, d. h. die Ketogruppe wird nicht angegriffen<sup>[51m]</sup>.

Die Wahl des Lösungsmittels ist von großer Bedeutung. In der DAIB-katalysierten Ethylierung von Benzaldehyd liefern unpolare Solventien wie Toluol, Hexan, Ether oder Mischungen von ihnen die zufriedenstellendsten Ergebnisse. Die Reaktion in THF verläuft schleppend, und der ee-Wert des Produkts **18** beträgt lediglich 91 % (98 % in Toluol und 99 % in Toluol/Ether 1/1).

Dagegen beeinflusst die DAIB-Konzentration die Enantioselektivität der Ethylierung praktisch nicht. Zur Temperaturabhängigkeit lässt sich sagen, daß die ee-Werte von **18** in

Tabelle 4.  $\beta$ -Aminoalkohol-katalysierte enantioselektive Addition von Diorganozinkreagentien an Aldehyde [a].

Aminoalkohol	Aldehyd	R <sub>2</sub> Zn	Ausb. [%]	Produktalkohol ee [%]	Konfiguration	Lit.
 $(-)\cdot 19$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	59	91	<i>S</i>	[10]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	98	99 [b]	<i>S</i>	[10]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	97	98	<i>S</i>	[10]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> Zn	88	95	<i>S</i>	[13]
	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	86	93	<i>S</i>	[10]
	p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	96	93	<i>S</i>	[10]
	Furan-2-carbaldehyd	(n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ) <sub>2</sub> Zn	80	>95	<i>S</i>	[13]
	5-Methylfuran-2-carbaldehyd	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	91	97	[c]	[47]
	Ferrocencarbaldehyd	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Zn	60	81	<i>S</i>	[13]
	(E)-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	81	96	<i>S</i>	[10]
 $(+)\cdot 19$	(E)-(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> SnCH=CHCHO	(n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ) <sub>2</sub> Zn	84	85	<i>S</i>	[11]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	80	90	<i>S</i>	[10]
 $20$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	94	98	<i>R</i>	[13]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	88	95	<i>R</i>	[46]
 $26$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	91	92	<i>S</i>	[50 a]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	95	98	<i>R</i>	[13]
 $27$	(E)-CH <sub>3</sub> CH=CHCHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	90	90	<i>R</i>	[13]
	(E)-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	86	84	<i>R</i>	[13]
	o-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	72	92	[c]	[49]
 $29$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	100	100	<i>R</i>	[51 f]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	100	86	<i>R</i>	[51 f]
	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	100	86	<i>R</i>	[51 f]
 $30$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	100	99.5 [d]	<i>S</i>	[51 f]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCl <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	99	93	<i>S</i>	[51 m]
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiC≡CCHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	67	78	[c]	[51 k]
 $6, R = \text{CH}_3$ $31\text{a}, R = \text{FC}_3\text{H}_7$ $31\text{b}, R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ $31\text{c}, R = \text{CH}_2\text{P}$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	81	81	<i>R</i>	[51 d]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	72	80	<i>R</i>	[51 a]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	91	86	<i>R</i>	[50 a]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	96	80	<i>R</i>	[50 a]
 $32$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	100	90	<i>S</i>	[51 h]
	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	95	88	<i>S</i>	[51 h]
	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> CHO	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Zn	70	100	<i>S</i>	[51 h]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	94	95	<i>S</i>	[51 h]
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	92	93	<i>S</i>	[51 h]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCl <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	84	91	<i>S</i>	[51 m]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	90	92	<i>S</i>	[51 l]
 $33$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	87	95	<i>S</i>	[51 l]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	93	94	<i>S</i>	[13]
 $34$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	97	81	<i>S</i>	[13]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	71	49	<i>S</i>	[13]

[a] Die meisten Reaktionen wurden bei 0 °C in Toluol oder Hexan durchgeführt. Details finden sich in der angegebenen Originalliteratur. [b] Ether-Toluol-Mischung als Lösungsmittel. [c] Nicht bestimmt. [d] Das Lithiumalkoxid des Aminoalkohols wurde benutzt.

Tabelle 5. Enantioselektive Addition von Diorganozinkreagentien an Aldehyde mit anderen Katalysatoren [a].

Katalysator	Aldehyd	R <sub>2</sub> Zn	Ausb. [%]	Produktalkohol ee [%]	Konfiguration	Lit.
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	68	95	S	[51 b]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	85	85	S	[51 b]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	93	86	S	[51 c]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	68	91	R	[54]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	35	82	R	[54]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	85	92	S	[54]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> Zn	85	92	S	[54]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(CH <sub>2</sub> =CH) <sub>2</sub> Zn	96	87	S	[54]
	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> CHO	(CH <sub>2</sub> =CH) <sub>2</sub> Zn	90	>96	R	[54]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	66	87	R	[51 d]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	83	97	R	[55]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	68	92	R	[51 g]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn/Ti(O-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>4</sub>	98	99	S	[56]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	>85	95	R	[57]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	>95	94	S	[51 n]
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Zn	94	97	R	[51 o]

[a] Die meisten Reaktionen wurden bei  $-30^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur in Toluol oder Hexan durchgeführt. Details finden sich in der angegebenen Originalliteratur.  
 [b] Tf = Trifluormethansulfonat.

Toluol von 98 % (zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $0^{\circ}\text{C}$ ) auf < 95 % (bei  $50^{\circ}\text{C}$ ) zurückgehen<sup>[58]</sup>. Mit einigen anderen Aminoalkohol-Katalysatoren hat man einen umgekehrten Einfluß der Temperatur auf die Selektivität beobachtet<sup>[51 d]</sup>.

Weitere aktive Katalysatoren sind bestimmte dreizähnige Diaminoalkohole<sup>[51 b]</sup>, Amidoalkohole<sup>[54]</sup>,  $\gamma$ -Aminoalkohole<sup>[51 d, 54]</sup>, sekundäre Aminoalkohole<sup>[55]</sup> sowie Lithium-<sup>[51 b, g, i]</sup>, Titan-<sup>[56]</sup> und Borsalze<sup>[57]</sup> geeigneter Aminoalkoho-

le, Amine oder Sulfonamide. Einige beispielhafte Umsetzungen sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Als Nebenprodukt der Reaktion von Benzaldehyd und Diethylzink entsteht hauptsächlich Benzylalkohol, dessen Ausbeute mit steigendem Aldehyd/Alkylzink-Verhältnis zunimmt. Das primäre Ethylierungsprodukt, Ethylzink-1-phenyl-1-propanoxid, neigt dazu, langsam mit Benzaldehyd zu Propiophenon und Ethylzinkbenzyloxid zu reagieren. Alkylzink-Einheiten reduzieren zwar Aldehyde, können aber nicht die Haupthydridquelle sein, da auch mit Dimethylzink nach wässriger Aufarbeitung neben Acetophenon Benzylalkohol isoliert wird. Diisobutylzink dagegen reduziert wegen seiner höheren  $\beta$ -Wasserstoff-Aktivität Benzaldehyd direkt<sup>[50a]</sup>.

### 3.3. Mechanismus der durch Aminoalkohole katalysierten Alkylierung

### 3.3.1. Modelle des Übergangszustands

Es ist erwähnenswert, daß das Molverhältnis von Aldehyd, Dialkylzinkverbindung und DAIB einen drastischen Einfluß auf die Ausbeute an alkyliertem Produkt hat<sup>(10)}</sup> (Tabelle 6). Bei 0°C reagieren Benzaldehyd und Diethylzink

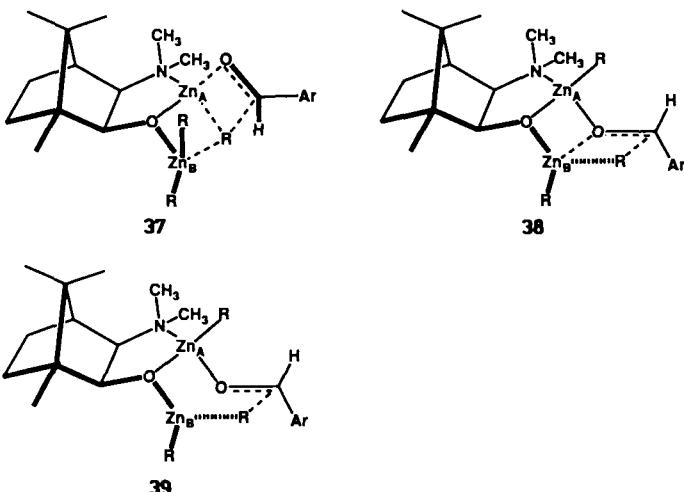
Tabelle 6. Einfluß des Molverhältnisses Benzaldehyd:Diethylzink:(-)-DAIB auf die Ausbeute an (*S*)-18 [a].

Verhältnis $C_6H_5CHO:(C_2H_5)_2Zn:(-)-DAIB$			$(S)-18$	$ee$ [%]
		Ausb. [%]		
1	1	0	0	-
1	1	1	1	0
1	2	2	0	-
1	2	1	88	98
2	2	1	49	96
100	50	1	48	98
50	50	1	97	98

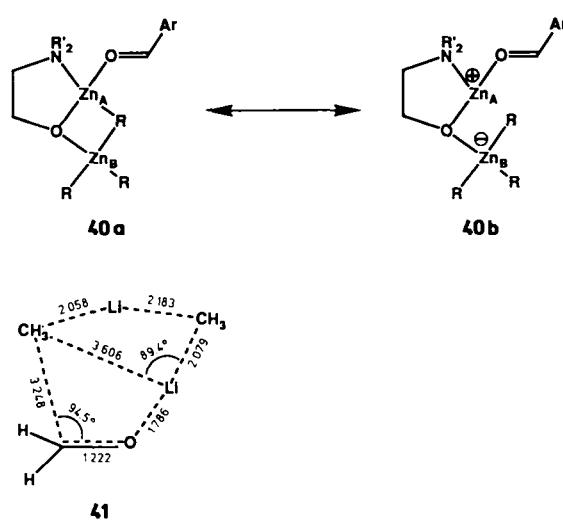
[a] Alle Reaktionen wurden unter Argon bei 0 °C in entgastem, wasserfreiem Toluol ausgeführt.

in Toluol ohne DAIB nicht, und bemerkenswerterweise findet auch mit äquimolaren Mengen DAIB keine Alkylierung statt. Eine *katalytische Dosis* DAIB dagegen bewirkt eine glatt verlaufende Alkylierung. Mit anderen Worten kann ein Komplex, der sich aus äquimolaren Mengen Dialkylzinkverbindung und DAIB unter Alkaneliminierung bildet, trotz einer vorhandenen Alkyl-Zink-Bindung Benzaldehyd nicht alkylieren, sondern katalysiert die Alkylierung durch eine im Überschuß vorhandene Dialkylzinkverbindung. Dieses Phänomen deutet klar darauf hin, daß zwei Zinkatome pro Aldehydmolekül für die Alkylierungsreaktion wesentlich sind. Diese Hypothese ist auch in Einklang mit dem Ergebnis eines Experiments, bei dem man polymergebundenes DAIB als Hilfsstoff verwendete<sup>[50a]</sup>.

Der genaue Mechanismus des Alkyltransfers von metallorganischen Spezies auf Carbonylverbindungen ist noch aufzuklären. Gleichwohl existieren zahlreiche Modelle für Übergangszustände, an denen zwei Metallatome beteiligt sind, z. B. 37–39, die die hohenantioselektive Alkylierung zu Produkten mit S-Konfiguration erklären können.



Der erste, der hier besprochen werden soll, ist der bicyclische Übergangszustand **37**<sup>[12]</sup>. Die Reaktion geht von dem zweikernigen Zinkkomplex **40** aus, bei dem die DAIB-Strukturformel vereinfacht dargestellt ist. Eine Reihe von Positions- und Stereoisomeren sind für den produktbildenden zweikernigen Komplex möglich, aber das gezeigte Modell **40** ist unter elektronischen Gesichtspunkten geeignet, den Alkyltransfer zu beschleunigen. Auf dem Weg vom Grund- zum Übergangszustand müssen die Elektrophilie des Aldehyds und die Nucleophilie der Alkylgruppe vergrößert werden. Wie leicht aus der polaren Grenzstruktur **40b** hervorgeht, erfüllt die molekulare Anordnung **40** diese Bedingung bestens. Das Lewis-acidere, DAIB-chelatisierte  $Zn_A$  ist an das Aldehydsubstrat gebunden, wobei es dessen Elektrophilie am Kohlenstoffzentrum erhöht, und wohl die verbrückende Alkylgruppe, nicht die terminalen Alkylliganden, agiert als wandernde Gruppe. Wenngleich ein verbrückendes R im Grundzustand eine etwas geringere Elektronendichte als ein terminales R aufweist, lässt sich die  $Zn\text{-}R_{\text{Brücke}}\text{-Bin-}$  dung leichter polarisieren als die  $Zn\text{-}R_{\text{terminale}}\text{-Bindung}$ .



Die gefaltete, bicyclische Übergangsstruktur **37** ist durch eine Dreifachkoordination der wandernden Alkylgruppe gekennzeichnet. Dieses Postulat basiert auf ab-initio-MO-Berechnungen von Schleyer, Houk et al. über die Addition von

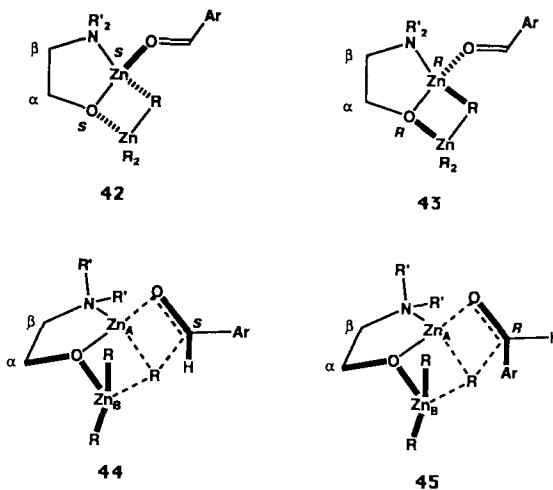
dimerem Methylolithium an Formaldehyd in der Gasphase<sup>[59]</sup>. Diese Autoren schlagen eine Übertragung der verbrückenden Methylgruppe mit dem verwandten planaren, bicyclischen Übergangszustand **41** vor. Dieser Übergangszustand wird als sehr früh auf der Reaktionskoordinate gelegen angesehen, und der Abstand zwischen dem Carbonylkohlenstoffatom und der eintretenden Methylgruppe ist entsprechend groß. Die Trajektorie des Angriffs durch das Kohlenstoffnucleophil wird durch das Lithium-Ion bestimmt, und die reagierende Li-CH<sub>3</sub>-Bindung ist deutlich verlängert. Über die Art der Aggregation reaktiver Alkylolithiumspezies in Lösung existieren zahlreiche kontroverse Ansichten<sup>[60]</sup>, doch scheint Einigkeit darin zu bestehen, daß in Ether-Lösungen Dimere die reagierenden Einheiten sind. In THF liegt *n*-Butyllithium vorwiegend als Tetramer vor, aber das Dimer ist bei weitem reaktiver<sup>[61]</sup>. Monomere Spezies konnten in TiIF nicht nachgewiesen werden.

Der bicyclische Übergangszustand **38** könnte eine alternative Erklärung für die Stöchiometrie und Stereochemie der Organozink-Reaktion bieten<sup>[50a]</sup>. Ein derartiger Mechanismus, der die Übertragung eines endständigen Liganden R auf das elektrophil aktivierte Kohlenstoffatom einer verbrückenden Carbonylgruppe<sup>[62]</sup> beinhaltet, wurde zuerst von *Mole* et al. für die Reaktion von Trimethylaluminium und Benzophenon vorgeschlagen<sup>[63]</sup>. Eine zweikernige Anordnung vom Pasynkiewicz-Sliwa-Typ **39**, wie sie von *Corey* und *Hannon* postuliert wurde<sup>[51c]</sup>, stimmt ebenfalls voll und ganz mit den experimentellen Befunden überein. Dieses ursprünglich für die Reaktion von Trimethylaluminium und Propiophenon<sup>[64]</sup> entwickelte Übergangszustandsmodell zeichnet sich durch eine monocyclische Sechszentrenstruktur aus.

### 3.3.2. Richtung der asymmetrischen Induktion

Abbildung 7 gibt einen Überblick über die stereochemischen Ergebnisse, die man mit einer Reihe von chiralen  $\beta$ -Aminoalkoholen als Katalysatoren (Tabelle 4) erhalten hat.

der zum (S)-Isomer führt, offensichtlich günstiger als der Übergangszustand **45**, der die (R)-Form liefert. Wie die allgemeine Richtung der asymmetrischen Induktion in Abbildung 7 zeigt, beeinflussen Substituenten sowohl an der  $\alpha$ - und der  $\beta$ -Position als auch am Stickstoffatom die relativen Stabilitäten der chiralen, bicyclischen Übergangszustände. Die ( $\alpha$ S)- und die ( $\beta$ R)-konfigurierten Hilfsstofse begünstigen **42**, ihre Enantiomere **43**.



Das Ausmaß der Enantioselektion hängt vom Raumbedarf der Substituenten am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom ab, und deshalb erzielt man mit  $\beta$ -Dialkylamino- $\alpha$ -*tert*-butylethanolen wie **27** bei der Ethylierung von Benzaldehyd *ee*-Werte bis zu 98%<sup>[13]</sup>. Wie bei (–)-DAIB zu sehen, ist eine ( $\alpha$ S,  $\beta$ R)- (oder ( $\alpha$ R,  $\beta$ S)-) Konfiguration, die in den fünfgliedrigen Chelatkomplexen eine *cis*-Anordnung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Substituenten zur Folge hat, am wünschenswertesten, denn die dirigierenden Einflüsse der vicinalen Substituenten wirken dann zusammen, um das Vorliegen nur einer chiralen Einheit **42**

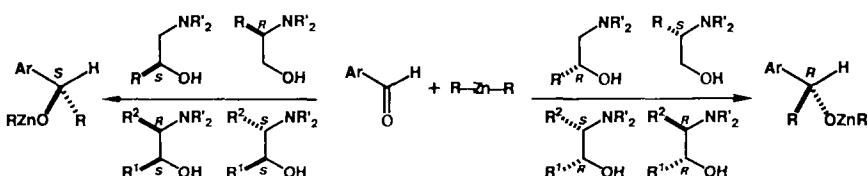


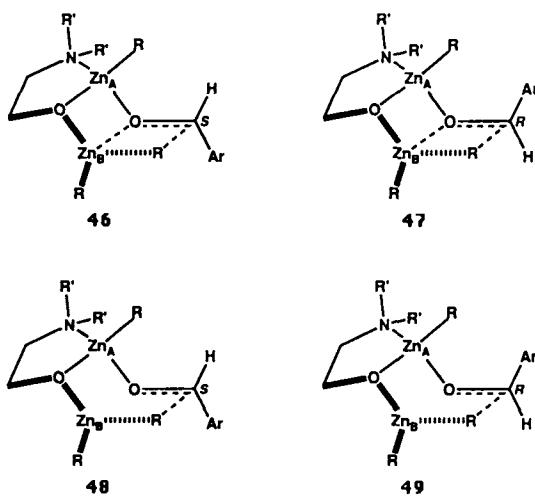
Abb. 7. Abhängigkeit der Produktkonfiguration von der Struktur und Konfiguration des chiralen Katalysators.

Das Modell eines bicyclischen Übergangszustands gemäß **37** sagt die absolute Konfiguration der Produkte richtig voraus. Die Richtung der asymmetrischen Induktion wird in erster Linie durch die Chiralität der bicyclischen Zwischenstufen **42** und **43** mit anellierten vier- und fünfgliedrigen Ringen bestimmt<sup>[12]</sup>. Das (S)-konfigurierte Zinkalkoxid leitet sich von **42** ab, in dem (S)-Zn- und (S)-O-Brückenkopf-Atome vorliegen, das (R)-Alkoxid dagegen entsteht aus dem (R)-Zn-(R)-O-Enantiomer **43**. Wie aus den diastereomeren Übergangszuständen **44** und **45**, die aus **42** hervorgehen können, deutlich wird, bewirkt eine Abstoßung zwischen den Carbonylsubstituenten Ar und H und einem der an Zn<sub>B</sub> gebundenen terminalen Liganden R die kinetische stereochemische Steuerung. Dabei ist der Übergangszustand **44**,

(oder **43**), die eine einwandfreie faciale Unterscheidung im Alkylübertragungsschritt ermöglicht, zu garantieren. Bei einer *trans*- $\alpha$ ,  $\beta$ -Disubstitution im Zinkchelat sind die steuernden Einflüsse gegenläufig, wobei allerdings dem stereogenen Zentrum in  $\alpha$ -Stellung mehr Bedeutung als dem in  $\beta$ -Position zukommt. So liefern die diastereomeren Aminoalkohole **33** und **34** bei der Ethylierung von Benzaldehyd zwar als Hauptprodukt dasselbe Isomer, jedoch ist die Enantioselektivität mit **33** deutlich höher (94% *ee* vs. 81% *ee*, vgl. Tabelle 4)<sup>[13]</sup>. Eine ähnliche Tendenz läßt sich mit (1*R*,2*S*)-*N*-Ethylephedrin und (1*R*,2*R*)-*N*-Ethylpseudoephedrin beobachten (77% *ee* vs. 72% *ee*)<sup>[65]</sup>. Hinzuzufügen ist, daß sperrige Alkylgruppen am Stickstoffatom im allgemeinen die Enantioselektivität erhöhen<sup>[13]</sup>.

Mit **35**, das lediglich über eine (*S*)-Binaphthyleinheit als chirales Element verfügt, verläuft die Ethylierung von Benzaldehyd mit 49 % *ee* (Tabelle 4). (*αS*)-konfigurierte  $\beta$ -Dialkylaminoalkohole ergeben also immer Alkylierungsprodukte, bei denen die (*S*)-Form überwiegt, (*αR*)-Hilfsstoffe in dessen führen vorwiegend zu (*R*)-Produkten. Bislang finden sich hierzu in der enantioselektiven Alkylierung von Benzaldehyd, zumindest was die Reaktionen mit hoher Stereoselektivität angeht, keine Ausnahmen<sup>[66]</sup>. Die Tatsache, daß man mit einer breiten Palette von Benzaldehyden, die in den elektronischen Eigenschaften sehr verschiedene Substituenten tragen, gleichbleibend hohe optische Ausbeuten erzielt, ist in Einklang mit einem sterischen, nicht elektronischen Ursprung der Stereoselektivität. Andere Aldehyde verhalten sich ähnlich. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß durch die stereochemische Information im Gerüst des chiralen Hilfsstoffs die Chiralität der Brückenkopfatome in den bicyclischen Intermediaten (**42** und **43**) festgelegt und dann von dort bei der Alkylübertragungsreaktion (über **44** bzw. **45**) auf den Aldehydiganden übertragen wird. Eine direkte sterische Wechselwirkung zwischen Carbonylsubstituenten und  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Substituenten des chiralen Hilfsstoffs ist ohne Belang.

Die gleichen Argumente hinsichtlich der Substituenteneinflüsse gelten für die Übergangszustandsmodelle **38**<sup>[50a]</sup> und **39**<sup>[51c]</sup>. Hier sind für (*αS*)-konfigurierte Aminoalkohole die zu den (*S*)-Produkten führenden Anordnungen **46** und **48**



günstiger als ihre Diastereomere **47** bzw. **49**, in denen eine deutliche abstoßende Wechselwirkung zwischen Ar und dem Zn<sub>A</sub>-gebundenen Liganden R auftritt<sup>[67, 68]</sup>.

### 3.3.3. Reaktionsweg

Auf der Grundlage von <sup>1</sup>H-NMR-Studien, Röntgenstrukturanalysen, Molmassenbestimmungen für bestimmte Schlüsselverbindungen, Konkurrenzexperimenten, kinetischen Messungen etc. haben wir den in Abbildung 8 gezeigten Katalysezyklus für die durch Aminoalkohole beschleunigte Alkylierung mit Dialkylzinkverbindungen postuliert<sup>[12]</sup>. Dieser Ablauf ergibt eine nur sanft gewellte Energiehyperfläche, und die Verbindungen **50**–**53** befinden sich in einem dynamischen Gleichgewicht. Alkylzinkverbindungen sind im allgemeinen sehr flexibel und nehmen bereitwillig an

intra- oder intermolekularen Austauschreaktionen mit anderen Strukturisomeren teil; Abbildung 8 zeigt nur Moleküle, die eine signifikante Bedeutung für die Reaktion haben. Die Strukturuntersuchungen wurden hauptsächlich mit Dimethylzink durchgeführt, da die Methylzinkintermediate langsamer als ihre höheren Homologe fluktuieren und deshalb leichter nachweisbar sind.

Die in Abbildung 8 vorgeschlagenen Reaktionswege werden durch eine lange Reihe von Strukturinformationen gestützt. Hervorzuheben sind insbesondere folgende:

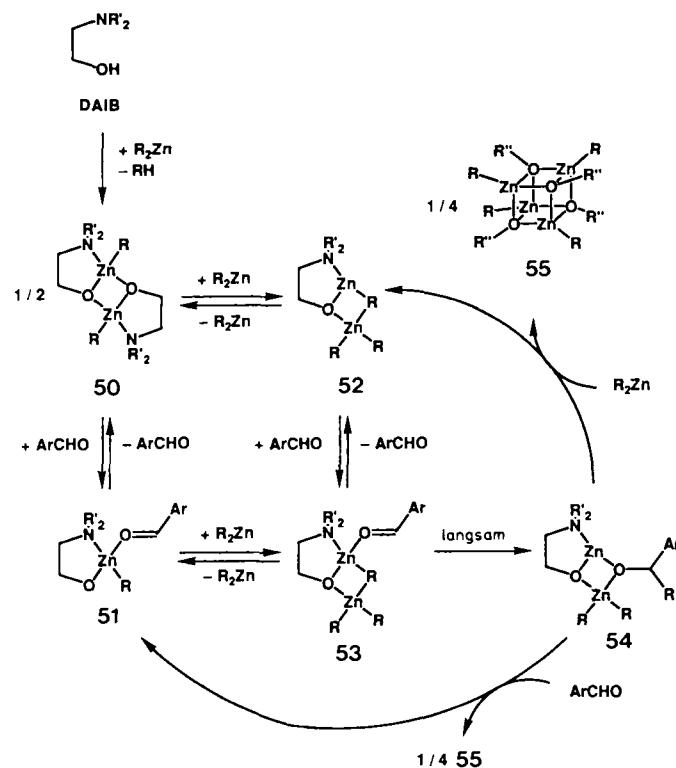


Abb. 8. Katalysezyklus der DAIB-katalysierten enantioselektiven Alkylierung von Benzaldehyd mit Dialkylzinkverbindungen  $R_2Zn$ . Ar =  $C_6H_5$ ,  $R' = CH_3$ ,  $R'' = CH(C_6H_5)R$ .

1) Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum einer 1:1-Mischung von Benzaldehyd und Dimethyl- oder Diethylzink in  $[D_8]Toluol$  bei Raumtemperatur enthält nur die Signale der beiden Komponenten, die scharf und nicht nennenswert verschoben sind. Eine chemische Reaktion findet unter diesen Bedingungen offenbar nicht statt.

2) Bei der Umsetzung von (–)-DAIB und Dimethylzink im Molverhältnis 1:1 in Toluol wird Methan frei, und von drei möglichen stereoisomeren Dimeren entsteht als einziges Verbindung **50** ( $R = CH_3$ ). Dieser Komplex ist in Kohlenwasserstoffen und im festen Zustand dimer, wie durch kryoskopische Molmassenbestimmung in Benzol, <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Messungen sowie durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt wurde. Auf die genaue Struktur werden wir in Abschnitt 3.5 eingehen ((*2S,2'S*)-**50** ( $R = CH_3$ ) in Abb. 11).

3) Obwohl der Komplex **50** Alkylzinkeinheiten enthält, kann er Aldehyde nicht alkylieren. Er fungiert aber als Voraussetzung des eigentlichen Katalysators. In Toluol stehen solche Dimeren vermutlich im Gleichgewicht mit geringen Mengen einer koordinativ ungesättigten, monomeren Spezies **60**, die ein trigonal umgebenes Zinkatom aufweist. Diese These ist

in Einklang mit der Tatsache, daß die Molmasse mit abnehmender Konzentration geringer wird, und wird durch die Resultate, die mit einem polymergebundenen DAIB (26) erhalten wurden<sup>[50a]</sup>, gestützt.

4) Das zweikernige Gerüst von **50** ( $R = \text{CH}_3$ ) bricht bei Zugabe eines Äquivalents Benzaldehyd spontan auf, und es entsteht der cinkernige Komplex **51**. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei  $0^\circ\text{C}$  zeigt ein breites Signal für das Aldehydproton<sup>[69]</sup>. Die Reaktion **50** → **51** ist reversibel und verläuft hauptsächlich nach einem dissoziativen Mechanismus via **60**. Das ungesättigte Zinkatom im trigonalen Monomer **60** nimmt den Aldehyd als Donormolekül auf, um den tetraedrischen Komplex **51** zu bilden<sup>[68]</sup>. Molmassenbestimmungen zeigen, daß die Lage des Gleichgewichts vom Verhältnis **50**:Aldehyd abhängt.

5) Der monomere Komplex **51** mit den drei verschiedenen Liganden ist allerdings immer noch nicht zur Alkylübertragung befähigt. Der Aldehydligand in **51** ( $R = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ ) wird sehr langsam reduziert und gibt nach Hydrolyse Benzylalkohol. Wie bereits in Abschnitt 3.2 erwähnt, können nur Dialkylzinkverbindungen, die im Überschuß zu DAIB oder **50** vorhanden sind, Alkylgruppen auf Aldehyde übertragen.

6) Auch Dimethylzink öffnet die dimere Struktur **50**. Dabei entstehen neue fluktuierende Komplexe, unter anderem **52**, die über den Temperaturbereich von 25 bis  $-50^\circ\text{C}$  nur ein  $\text{Zn-CH}_3$ -Signal im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufweisen.

7) Nach Molmassenbestimmungen ist auch für die Reaktion **50** → **52** anzunehmen, daß sie reversibel ist. Verbindung **52** ( $R = \text{C}_2\text{H}_5$ ) und ihre Isomere sind zweikernige Komplexe, und es gibt keine Anzeichen dafür, daß in einem Konzentrationsbereich von 52–170 mm höhere Aggregate auftreten.

8) Wenn zum zweikernigen Komplex **52** ( $R = \text{CH}_3$ ) in Toluol ein Äquivalent Benzaldehyd gegeben wird, bildet sich ein neues dynamisches System, an dem **53** beteiligt ist. Die selbe äquilibrierende Mischung erhält man durch die Reaktion des cinkernigen Komplexes **51** und Dimethylzink im Verhältnis 1:1. Daß ein schnelles Gleichgewicht **51** ⇌ **53** ⇌ **52** vorliegt, deutet das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum an, das ein einziges, breites  $\text{Zn-CH}_3$ -Signal aufweist.

9) Der Alkylübertragungsschritt **53** → **54** ist langsam. Beim Stehenlassen ergibt eine Mischung aus **50** ( $R = \text{CH}_3$ ), Dimethylzink und Benzaldehyd im Molverhältnis 0.5:1:1 bei  $20^\circ\text{C}$  allmählich ein Alkoxid, dem die Struktur **54** zugeordnet werden kann (Molmasse unbekannt). Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt ein Dublett bei  $\delta = 1.93$  und ein Quartett bei  $\delta = 5.36$  für die Methyl- bzw. Methinprotonen des verbrückenden Alkoxids sowie ein breites Singulett bei  $\delta = -0.17$  für  $\text{Zn-CH}_3$ .

10) Der Komplex **54** ( $R = \text{CH}_3$ ) ist unter diesen Bedingungen ziemlich stabil; er wandelt sich innerhalb einiger Tage in das kubische Zinkalkoxid-Tetramer **55** ( $R = \text{CH}_3$ ) und den Katalysatorvorläufer **50** um. Der tetramere Aufbau von **55** wurde durch eine kryoskopische Molmassenbestimmung gesichert. Interessanterweise wandelt sich **54** bei Zugabe von Benzaldehyd oder Dimethylzink spontan in **55** um, was den Katalysezyklus vervollständigt.

Die Geschwindigkeit der Alkylierungsreaktion hängt von der Natur der Alkylgruppen ab. In Übereinstimmung mit der Annahme fluktuierender Organozinkintermediate tritt dann, wenn zwei unterschiedliche Zinkverbindungen  $\text{R}_1^1\text{Zn}$  und  $\text{R}_2^2\text{Zn}$  in der DAIB-katalysierten Reaktion eingesetzt

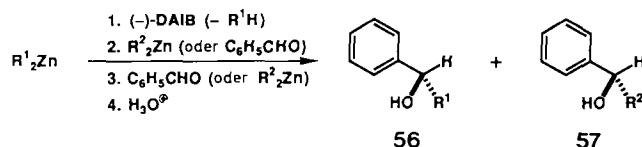


Abb. 9. Konkurrenzexperiment.

werden, eine statistische Verteilung der möglichen Alkylierungsprodukte **56** und **57** auf (Abb. 9)<sup>[70]</sup>.

Wie Tabelle 7 zeigt, bestimmt nur das Verhältnis der beiden Alkylgruppen und deren relative Reaktivität  $\text{CH}_3:\text{C}_2\text{H}_5:\text{n-C}_4\text{H}_9 = 1:20:8$  das Verhältnis **56** zu **57**. Es ist unabhängig von der zeitlichen Abfolge der Zugabe oder den Bedingungen, inklusive Temperatur (30 bis  $-78^\circ\text{C}$ ), unter denen Benzaldehyd und zweite Alkylzinkverbindung zum bereits gebildeten DAIB-Chelatkomplex **50** gegeben werden. Die geringe Wanderungstendenz der Methylgruppe ist in Einklang mit der langsamen Reaktion von Dimethylzink, die durch eine relativ hohe Stabilität der methylverbrückten, zweikernigen Intermediate bedingt sein könnte. Richtung und Ausmaß der asymmetrischen Induktion in den Konkurrenzexperimenten stimmen mit denen der Einzelreaktionen überein.

Tabelle 7. Produktverteilung in der Reaktion von  $\text{R}_1^1\text{Zn}$ ,  $\text{R}_2^2\text{Zn}$ , Benzaldehyd und (–)-DAIB bei einem Molverhältnis von 1:1:1:1 [a].

$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Ausbeute [%]		relative Reaktivität $\text{R}^1/\text{R}^2$
		<b>56</b>	<b>57</b>	
$\text{CH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	2	93	1/21
$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_3$	76 [b]	8 [c]	19/1
$\text{C}_2\text{H}_5$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	44	35	2.5/1
$\text{C}_2\text{H}_5$ , [d]	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	41	32	2.6/1
$\text{C}_2\text{H}_5$ , [e]	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	38	32	2.4/1
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$\text{C}_2\text{H}_5$	14	68	1/2.4
$n\text{-C}_4\text{H}_9$ , [d]	$\text{C}_2\text{H}_5$	13	66	1/2.5
$n\text{-C}_4\text{H}_9$ , [e]	$\text{C}_2\text{H}_5$	14	67	1/2.4

[a] Bei  $30^\circ\text{C}$  wurde  $\text{R}_1^1\text{Zn}$  zu einer Lösung von (–)-DAIB in Toluol gegeben, und nach 15 min wurde  $\text{R}_2^2\text{Zn}$  zugefügt. Nach 10 min Rühren und Kühlen auf  $0^\circ\text{C}$  wurde Benzaldehyd zugegeben. Anschließend wurde 6 h bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt, hydrolysiert und das Produkt durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie analysiert. Bei allen Reaktionen entstand zusätzlich Benzylalkohol (3–14%). [b] (S)-Produkt in 98% ee. [c] (S)-Produkt in 94% ee. [d]  $\text{R}_2^2\text{Zn}$  wurde zum bereits gebildeten  $\text{R}^1\text{Zn}$ -Komplex **50** gegeben, und die Mischung wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Dann wurde Benzaldehyd zugefügt. [e] Benzaldehyd wurde vor der Zugabe von  $\text{R}_2^2\text{Zn}$  zum  $\text{R}^1\text{Zn}$ -Komplex **50** gegeben (siehe Abb. 9).

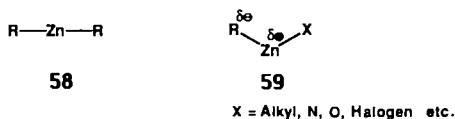
Der in Abbildung 8 skizzierte Mechanismus deckt sich vollständig mit den kinetischen Daten, die man bei der DAIB-katalysierten Ethylierung von Benzaldehyd in Toluol bei  $0^\circ\text{C}$  erhielt. Unter den üblichen Katalysebedingungen ist die Reaktion erster Ordnung in Bezug auf (–)-DAIB und nullter Ordnung in Bezug auf Diethylzink und Benzaldehyd. Die Geschwindigkeit wird durch die Aldehydkonzentration nur verändert, wenn diese unter 0.3 M liegt. Die Resultate der Kinetikstudien sind also mit einem Gleichgewicht von **50**–**53** in Einklang und – was wesentlich ist – deuten darauf hin, daß die Alkylübertragung intramolekular ausgehend vom zweikernigen Komplex **53** erfolgt. Die Möglichkeit irgendwelcher bimolekularer Mechanismen, wie einer Reaktion zwischen DAIB-modifizierter Organozinkspezies und freiem Benzaldehyd oder eines nucleophilen Angriffs der freien Dialkylzinkverbindung auf Benzaldehyd, der an eine DAIB-

chelatisierte Zink-Lewis-Säure gebunden ist, lässt sich aufgrund der erhaltenen Ergebnisse überzeugend verneinen. Auch die  $^1\text{H-NMR}$ -Studien stützen die aufgezeigte Interpretation. Da der Grad der Enantioselektion von  $S/R = 99/1$  auf  $97.5/2.5^{[58]}$  abnimmt, wenn die Reaktionstemperatur von  $-20^\circ\text{C}$  auf  $50^\circ\text{C}$  erhöht wird, ist der Alkylübertragungsschritt **53**  $\rightarrow$  **54** via **37** sowohl der den Umsatz begrenzende als auch der die Stereochemie bestimmende Schritt.

### 3.4. Ursache der hohen Katalysatoreffizienz

Die wirksame katalytische, enantioselektive Reaktion ist das Ergebnis einer Kombination aus Steuerung der Stereochemie durch den hierfür maßgeschneiderten Aminoalkohol und der dazu passenden Kinetik. Mindestens drei Faktoren verbinden sich in vorteilhafter Weise, um das ideale katalytische System zu realisieren.

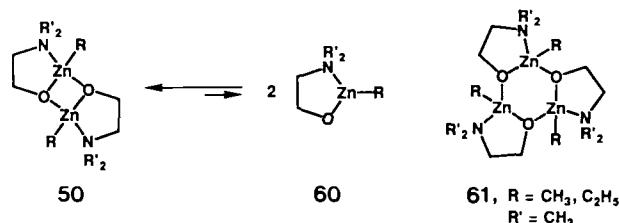
Der erste ist das Struktur-Reaktivitäts-Profil der Organozinkverbindungen. Monomere Dialkylzinkverbindungen mit einer linearen Anordnung der Liganden am Zink (sp-Hybridisierung) sind gegen Aldehyde inert, weil die Alkyl-Metall-Bindung nahezu unpolar ist (**58**)<sup>[71]</sup>. Die Bindungspolarität lässt sich jedoch erhöhen, indem man eine gewinkelte Anordnung **59** erzeugt, in der die bindenden Zink-Hybridorbitale einen höheren p-Charakter haben. Eine koordinativ ungesättigte, gewinkelte Verbindung **59** verfügt, insbesondere wenn sie einen elektronegativen Substituenten trägt, über einen starken Donorcharakter der Alkylgruppe und einen ausgeprägten Acceptorcharakter am Zink. Solch eine durch den Hilfsstoff hervorgerufene Störung der Struktur, die die Reaktivität gegenüber Carbonylsubstraten erhöht, verursachen beispielsweise Aminoalkohole wie DAIB (die Argumentation ist vereinfacht, da die tatsächliche reaktive Spezies dimer ist).



Der zweite wichtige Faktor ist die Tatsache, daß das Alkylzinkalkoxidprodukt **54** abhängig von seiner Struktur mehr oder weniger leicht als Tetramer **55** aus dem Reaktionssystem entfernt wird. Das Tetramer **55** fungiert weder als Katalysator noch alkyliert es Aldehyde: Die Reaktion von Diethylzink und Benzaldehyd in Gegenwart von **55**, das aus enantiomerenreinem (*S*)-1-Phenyl-1-ethanol hergestellt worden war, lieferte nach 12 h bei 0 °C **18** in nur 2.2 % Ausbeute<sup>[39]</sup>. Fréchets Untersuchungen, nach denen ein Abfiltrieren des polymergebundenen DAIB vor der Hydrolyse die Ausbeute an Alkylierungsprodukt nicht beeinträchtigt, macht deutlich, daß die letzten Endes entstehenden, in Kohlenwasserstoffen löslichen Zinkalkoxide nicht an den chiralen Hilfsstoff gebunden sind<sup>[50a]</sup>.

Der dritte Faktor ist, daß für eine hohe Reaktivität sterisch gehinderte chirale Hilfsstoffe unabdingbar sind. So reagiert DAIB mit Organozinkverbindungen zum Dimer **50**, wohingegen 2-Dimethylaminoethanol mit einer ähnlichen, sterisch aber weitaus weniger anspruchsvollen Struktur be-

kanntermaßen trimere Alkylzinkalkoxide des Typs **61** bildet<sup>[72]</sup>. Hierin liegt der Grund für die starke Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit, denn das Dimer dissoziert sehr viel leichter in das reaktive Monomer **60** als das Trimer.



Überdies sind das mit DAIB gebildete **52** und seine Isomere zweikernige Spezies, während aus Diethylzink und weniger gehinderten Aminoalkoholen wie 2-Dimethylamino-3-methyl-1-butanol, 3-Dicyclohexylamino-2-propanol oder 2-Dimethylamino-1-phenylethanol bei einem Molverhältnis von 2:1 vierkernige Komplexe entstehen<sup>[73]</sup>.

### 3.5. Chiralitätsverstärkung

Bei der Aminoalkohol-katalysierten enantioselektiven Alkylierung ist eine Vielzahl nichtklassischer Effekte zum Vorschein gekommen, aber der wahrscheinlich überraschendste war die ausgeprägt nichtlineare Beziehung zwischen den *ee*-Werten von chiralem Hilfsstoff und Produktalkohol. Umsetzungen, bei denen DAIB<sup>[11]</sup> oder *Ogunis* Aminoalkohol 27<sup>[44]</sup> mit geringer optischer Reinheit eingesetzt wurden, führten zu Alkylierungsprodukten mit *ee*-Werten, die den mit enantiomerenreinen Hilfsstoffen erzielten sehr nahe kamen. Dieses Phänomen der Chiralitätsverstärkung<sup>[74]</sup> lässt sich in Abbildung 10 gut erkennen. Beispielsweise ergibt die Reaktion von Benzaldehyd und Diethylzink in Toluol bei 0 °C, wenn sie durch 8 Mol-% (–)-DAIB mit 15% *ee* katalysiert wird, (*S*)-18 mit 95% *ee* in 92% Ausbeute.

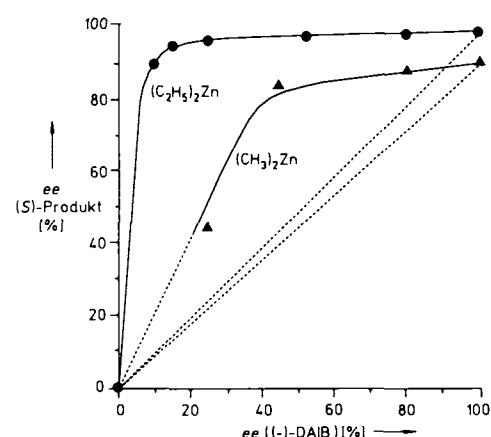


Abb. 10. Der *ee*-Wert des Alkylierungsprodukts als Funktion des *ee*-Werts von DAIB.  $\bullet$  0.42 M  $(C_2H_5)_2Zn$ , 0.42 M  $C_6H_5CHO$ , 34 mM (—)-DAIB, Toluol, 0 °C.  $\blacktriangle$  0.47 M  $(CH_3)_2Zn$ , 0.49 M  $C_6H_5CHO$ , 47 mM (—)-DAIB,  $[D_8]_8$  Toluol, 32 °C.

Wir haben nachgewiesen, daß die verglichen mit einer linearen Beziehung extrem konvexe Korrelation auf einem deutlichen Unterschied im chemischen Verhalten der diaste-

reomeren zweikernigen Komplexe des Typs **50**, die aus Dialkylzinkverbindung und DAIB entstehen, beruht<sup>[12]</sup>. Wenn man enantiomerenreines (–)-DAIB mit einer äquimolaren Menge Dimethylzink in Toluol bei Raumtemperatur mischt, bildet sich quantitativ einzig der dimere Komplex  $(2S,2'S)-\mathbf{50}$  ( $R = \text{CH}_3$ ), dessen Struktur durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt wurde (Abb. 11 oben). Ein besonders charakteristisches Merkmal ist die Zugehörigkeit zur chiralen Punktgruppe  $C_2$ . Wegen des sterisch anspruchsvollen Bornangerüsts ist der zentrale  $\text{Zn}_2\text{O}_2$ -Ring mit den DAIB-Zn-Fünfringen „endo“-verknüpft, und die gesamte zentrale tricyclische 5/4/5-Struktur ist *syn*-konfiguriert. Die einfachen  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren deuten darauf hin, daß die beiden DAIB-Einheiten des Komplexes in Lösung magnetisch äquivalent sind. Auch die kryoskopischen Messungen in Benzol sind mit einer dimeren Struktur in Einklang, gleichwohl weist ein Konzentrationseffekt auf eine Tendenz von  $(2S,2'S)-\mathbf{50}$  ( $R = \text{C}_2\text{H}_5$ ) zur Dissoziation in das Monomer  $(2S)-\mathbf{60}$  hin.

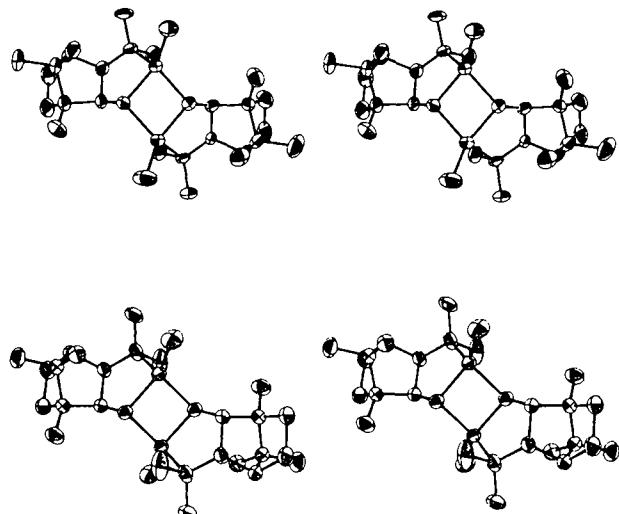


Abb. 11. Stereobilder von  $(2S,2'S)-\mathbf{50}$  ( $R = \text{CH}_3$ ) (oben) und  $(2S,2'R)-\mathbf{50}$  ( $R = \text{CH}_3$ ) (unten).

Interessanterweise entsteht in einer äquimolaren Mischung von  $(2S,2'S)-\mathbf{50}$  ( $R = \text{CH}_3$ ) und seinem Enantiomer  $(2R,2'R)-\mathbf{50}$  in Toluol sofort ein neuer, zweikerniger Zinkkomplex. Derselbe Komplex wird erhalten, wenn racemisches DAIB und Dimethylzink im Molverhältnis 1:1 reagieren. Es handelt sich um die zweikernige *meso*-Verbindung  $(2S,2'R)-\mathbf{50}$  ( $R = \text{CH}_3$ ), deren Symmetrie durch die achirale Punktgruppe  $C_1$  beschrieben wird. Aufgrund der Symmetrie sind die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren sehr einfach. Die dimere Natur wurde für das Ethylderivat durch eine Molmasenbestimmung bewiesen, da sich der Methylzinkkomplex nur schlecht in aromatischen Kohlenwasserstoffen löst, und deshalb Messungen bei hoher Konzentration schwierig sind. Die Röntgenstrukturanalyse von  $(2S,2'R)-\mathbf{50}$  ( $R = \text{CH}_3$ ) zeigt (Abb. 11 unten), daß - wie im chiralen Gegenstück - der Zn<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Ring *endo* mit den DAIB-Zn-Chelatringen verknüpft ist, während die zentrale tricyclische 5/4/5-Einheit *anti*-konfiguriert ist.

Der hier beschriebene Fall ist somit ein Beispiel für das exakte Zueinanderpassen von Chiralität oder, anders ausge-

drückt, für ein genaues Erkennen der Enantiomere, und man kann die daraus resultierende thermodynamische Situation wie in Abbildung 12 gezeigt wiedergeben. Die Monomere  $(2S)-\mathbf{60}$  und  $(2R)-\mathbf{60}$  sind die katalytisch aktiven chiralen Komplexe, die sich von der Dialkylzinkverbindung und (–)-bzw. (+)-DAIB ableiten. Homochirale oder heterochirale

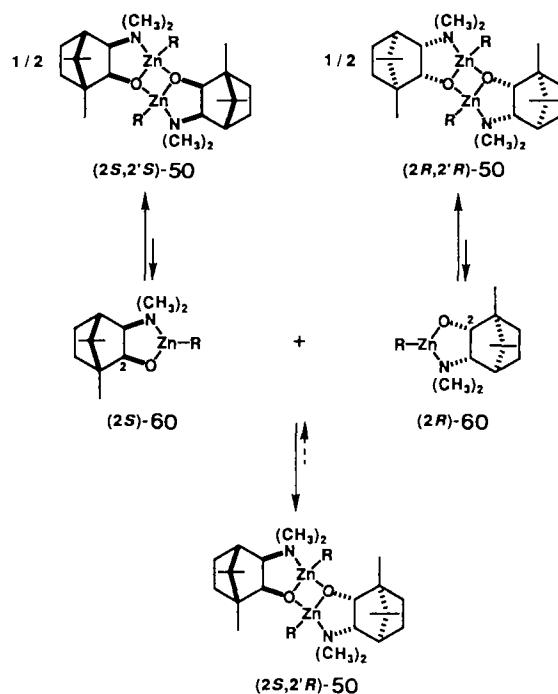


Abb. 12. Enantiomerenerkennung bei chiralen, trigonalen Zinkverbindungen **60**.

Wechselwirkung dieser Monomere führt zu den chiralen, dimeren Komplexen  $(2S,2'S)-\mathbf{50}$  und  $(2R,2'R)-\mathbf{50}$  bzw. zum *meso*-Komplex  $(2S,2'R)-\mathbf{50}$ , der zu den beiden anderen diastereomeren ist. In unserem System ist der heterochirale Komplex  $(2S,2'R)-\mathbf{50}$  um ein Vielfaches stabiler als die homochiralen Dimere  $(2S,2'S)-$  und  $(2R,2'R)-\mathbf{50}$ . Läßt man racemisches DAIB in Toluol mit Dimethylzink reagieren, entsteht ausschließlich  $(2S,2'R)-\mathbf{50}$  ( $R = \text{CH}_3$ ), ohne daß seine Diastereomere  $(2S,2'S)-$  und  $(2R,2'R)-\mathbf{50}$  nachweisbar wären. Folglich wird auch eine 1:1-Mischung von  $(2S,2'S)-\mathbf{50}$  und  $(2R,2'R)-\mathbf{50}$  ( $R = \text{CH}_3$ ) in Toluol augenblicklich und quantitativ über die Monomere  $(2S)$ - bzw.  $(2R)-\mathbf{60}$  in das stabilere  $(2S,2'R)-\mathbf{50}$  überführt.

Die chemischen Eigenschaften der diastereomeren Komplexe  $(2S,2'R)-\mathbf{50}$  und  $(2S,2'S)-\mathbf{50}/(2R,2'R)-\mathbf{50}$  sind überraschend verschieden. Weder mit Dimethylzink noch mit Benzaldehyd noch mit Mischungen der beiden reagiert die *meso*-Verbindung  $(2S,2'R)-\mathbf{50}$  ( $R = \text{CH}_3$ ) bei äquimolarer Zugabe. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in Toluol (Abb. 13 b) weist nur die Signale der drei Komponenten auf; der unveränderte zweikernige Komplex (vgl. Abb. 13 a) und Dimethylzink liefern getrennte Zn-CH<sub>3</sub>-Signale, und Benzaldehyd gibt ein scharfes Aldehydsignal.

In krassem Gegensatz hierzu steht das Verhalten des chiralen Komplexes  $(2S,2'S)-\mathbf{50}$  (Abb. 13 c, d). Wie bereits in Abschnitt 3.3.3 geschildert, bricht die dimere Struktur bei Zugabe äquimolarer Mengen Dimethylzink oder Benzaldehyd augenblicklich auf, und ein dynamisches Gleichgewicht zwi-

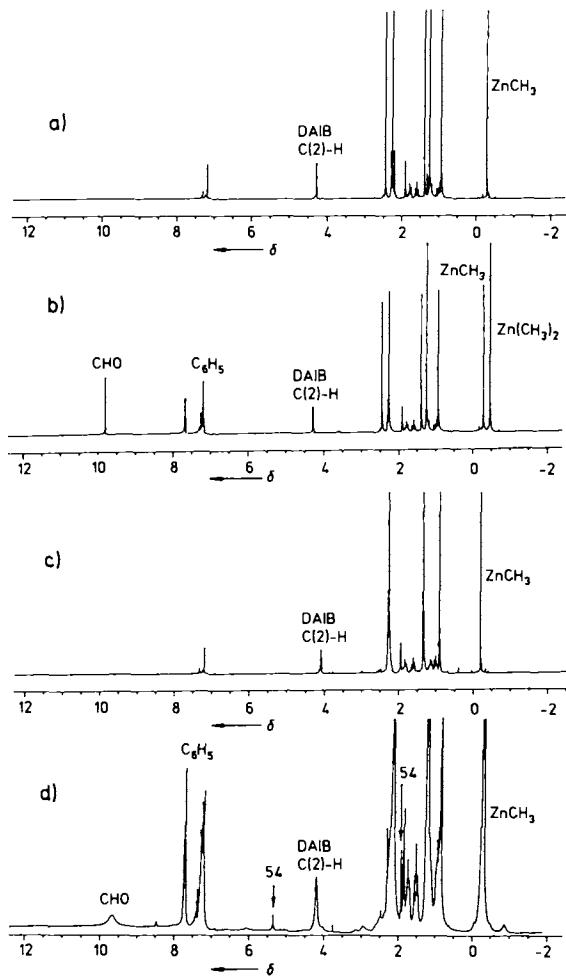


Abb. 13.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der zweikernigen Katalysatorvorläufer und ihrer Mischungen mit Dimethylzink und Benzaldehyd in  $[\text{D}_6]\text{Toluol}$  bei  $25^\circ\text{C}$ . a)  $(2S,2'R)$ -50 ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ). b) 0.5:1:1-Mischung von  $(2S,2'R)$ -50 ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) /  $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}/\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ . c)  $(2S,2S)$ -50 ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ). d) 0.5:1:1-Mischung von  $(2S,2S)$ -50 ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) /  $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}/\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ .

schen den Komplexen 50–53 wird etabliert (Abb. 8). Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (Abb. 13d) beobachtet man nur ein einziges  $\text{Zn}-\text{CH}_3$ - und ein breites Aldehydprotonensignal, was mit dem entworfenen Bild voll übereinstimmt. Zugleich tauchen allmählich Signale für den Komplex 54 ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) auf.

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Studie mit äquimolaren Mengen Dimethylzink, DAIB und Benzaldehyd hat den Unterschied zwischen den chiralen und den *meso*-Komplexen des Typs 50 erhellt. Während die homochiralen Komplexe in Gegenwart einer Dialkylzinkverbindung oder eines Aldehyds sehr reaktiv sind, ist das heterochirale Isomer unreaktiv. Unter den üblichen *katalytischen* Bedingungen bewirkt jedoch sowohl enantiomerenreines als auch racemisches DAIB eine Alkylierung, und der Unterschied der Geschwindigkeiten dieser unabhängigen Reaktionen ist nicht groß genug, um die ausgeprägte Chiralitätsverstärkung zu erklären. In der Ethylierung mit 0.42 M Diethylzink, 0.42 M Benzaldehyd und 34 mM DAIB in Toluol bei  $0^\circ\text{C}$  zum Beispiel ist die Umsetzung mit (–)-DAIB lediglich 14mal schneller als die mit (±)-DAIB, doch wenn die Reaktion durch (–)-DAIB mit 15% ee katalysiert wird, entsteht das Ethylierungsprodukt mit 95% ee, was einem Geschwindigkeitsunterschied um den Faktor 171 für chiralen und achiralen Weg gleichkommt. Die Zahlen für die unabhängigen Prozesse und die Konkurrenzreaktion sind offenbar nicht identisch.

Eine verfeinerte Erklärung dieses Phänomens lässt sich entwickeln, wenn man sich mögliche Unterschiede im kinetischen Verhalten vor Augen führt. Abbildung 14 zeigt die Kinetikprofile der Ethylierung mit (–)-DAIB und racemischem DAIB. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist bei Verwen-

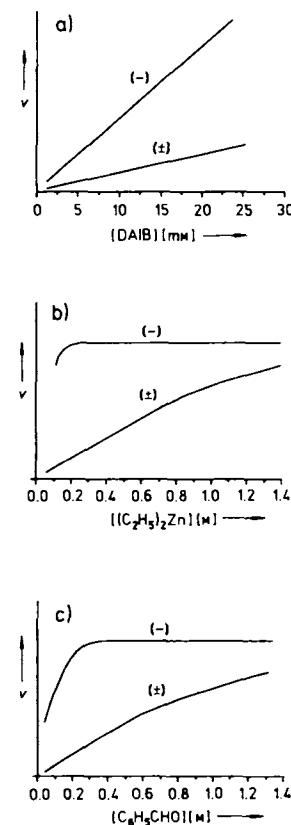


Abb. 14. Kinetikprofile der Reaktion von Benzaldehyd und Diethylzink unter Katalyse von (–)-DAIB und (±)-DAIB. a) Anfangsgeschwindigkeit  $v$  als Funktion der Konzentration von DAIB (0.41 M  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Zn}$ , 0.41 M  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ ). b) Anfangsgeschwindigkeit  $v$  als Funktion der Konzentration von  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Zn}$  (2.1 mM DAIB, 0.33 M  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ ). c) Anfangsgeschwindigkeit  $v$  als Funktion der Konzentration von  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$  (2.1 mM DAIB, 0.33 M  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Zn}$ ).

dung von reinem (–)-DAIB, wie bereits in Abschnitt 3.3.3 erwähnt, unter Standardbedingungen von der Diethylzink- und der Benzaldehydkonzentration unabhängig. Dagegen haben diese Konzentrationen einen starken Einfluß auf die (±)-DAIB-katalysierte Umsetzung, was für die Beteiligung irgendeiner bimolekularen Reaktion zwischen  $(2S,2'R)$ -50 und der Dialkylzinkverbindung oder Benzaldehyd spricht. Die Geschwindigkeitsdifferenz zwischen den Reaktionen mit (–)- und (±)-DAIB wird daher bei abnehmender Konzentration an Dialkylzinkverbindung oder Aldehydsubstrat immer größer. Mit anderen Worten, man erhält bei vorgegebener Organozink- und Aldehydkonzentration einen ausgeprägteren Geschwindigkeitsunterschied bei höheren Hilfsstoffkonzentrationen.

Ein derart unterschiedliches kinetisches Verhalten führt zu einer deutlichen Abhängigkeit des Ausmaßes der Nichtlinearität von der DAIB-Konzentration. Abbildung 15 zeigt die Nichtlinearität des Chiralitätstransfers in der durch (–)-DAIB von 14% ee [(–)/(+) = 57/43] vermittelten Ethylierung, wobei alle Reaktionsparameter bis auf die DAIB-Konzentration konstant gehalten wurden. Offensichtlich

konkurrieren chirales und achirales Katalysatorsystem bei der Alkylierung. Führt man die Reaktion mit 0.5 Mol-% enantiomerangereichertem DAIB aus, unterscheiden sich die Umsätze nur um den Faktor 2, und der Alkohol bildet sich mit 24% ee, während mit 20 Mol-% Katalysator das Produkt in 98% ee erhalten wird. In diesem Fall ist die Wirksamkeit des chiralen Katalysatorsystems über 600mal so groß wie die des gleichzeitig vorliegenden achiralen Systems<sup>[75]</sup>.

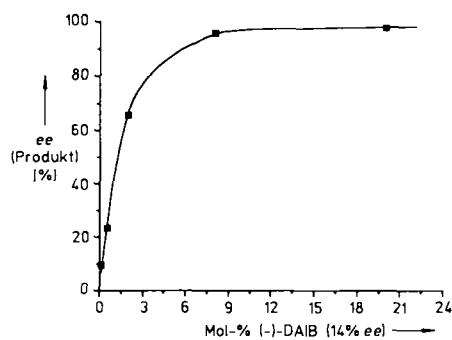


Abb. 15. Einfluß der Hilfsstoffkonzentration auf die Nichtlinearität des Chiralitätstransfers in der Ethylierung von Benzaldehyd unter Katalyse von (−)-DAIB mit 14% ee (0.42 M  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Zn}$ , 0.42 M  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ , Toluol, 0 °C).

Wir können also zusammenfassend feststellen, daß das Auftreten der faszinierenden Nichtlinearität des Chiralitätstransfers eine Folge der auffälligen Unterschiede in den Eigenschaften der diastereomeren Komplexe  $(2S,2'S)-\mathbf{50}$ / $(2R,2'R)-\mathbf{50}$  und  $(2S,2'R)-\mathbf{50}$  ist. Ursprung des nichtlinearen Effekts ist vor allem die unterschiedliche Stabilität dieser Komplexe, aber der Unterschied im kinetischen Verhalten ist ebenfalls wichtig, um den Grad der Chiralitätsverstärkung abschätzen zu können. Wenn enantiomerangereichertes DAIB eingesetzt wird, bilden sich die chiralen und achiralen zweikernigen Komplexe in einem thermodynamisch gesteuerten Verhältnis. Das gesamte Nebenenantiomer wird, so weit NMR-spektroskopisch nachweisbar, mit der äquimolaren Menge Hauptenantiomer vollständig in den thermodynamisch stabileren *meso*-Komplex  $(2S,2'R)-\mathbf{50}$  umgewandelt, während das übrige Hauptenantiomer zum weniger stabilen chiralen Pendant reagiert. Da letzterer Komplex leichter in das aktive Monomer **60** dissoziiert, ist auch der Umsatz mit ihm sehr viel größer. Der Stabilitätsunterschied läßt sich leicht verstehen, wenn man die relative sterische Belastung der zentralen tricyclischen *syn*- und *anti*-5/4/5-Ringe vergleicht. Die Strukturen dieser Komplexe im Kristall (Abb. 11) zeigen, daß der Diederwinkel zwischen den vier- und fünfgliedrigen Ringen im *syn*-Isomer  $(2S,2'S)-\mathbf{50}$  ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) wesentlich größer ist (ca. 20°) als im sterisch weniger belasteten *anti*-Isomer  $(2S,2'R)-\mathbf{50}$  ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ).

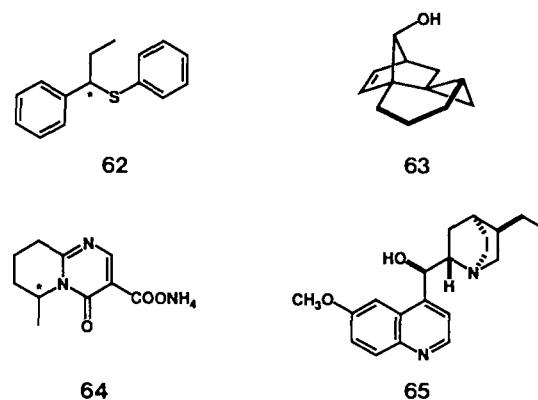
#### 4. Diastereomere Wechselwirkungen zwischen Enantiomeren

Die diastereomere Wechselwirkung der enantiomeren Organozinkverbindungen spielt eine Schlüsselrolle in der ungewöhnlichen Chiralitätsverstärkung. Obwohl die Erkennung von Chiralität ein allgemeines Phänomen ist, hat es bislang

noch keine systematische Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen *Enantiomeren* gegeben. Dieser Abschnitt behandelt einige Beispiele, die mit diesem Effekt zu tun haben.

Bei der Bildung von Kristallgittern, die zu Racematen oder Konglomeraten führt, und bei Wechselwirkungen über mehrere Ebenen ist die Enantiomerenerkennung ein grundlegendes Prinzip<sup>[76]</sup>. Auch während der Sublimation treten solche Effekte auf. So fanden *Kwart* und *Hoster*, daß enantiomerangereichertes **62** im Vakuum seine optische Aktivität verliert, da das im Überschuß vorhandene Enantiomorph absublimiert und das weniger flüchtige Racemat zurückbleibt<sup>[77]</sup>. In einigen Proben fand man einen Anstieg der optischen Reinheit von 6% auf 74%. Auf ähnliche Weise ließ sich die optische Reinheit von Mandelsäure vergrößern oder verkleinern, je nachdem, welche optische Reinheit das Ausgangsmaterial aufwies<sup>[78]</sup>.

*Paquette* et al. entdeckten eine spontane Enantiomerentrennung bei der Sublimation des Racemats des chiralen Alkohols **63**<sup>[79]</sup>. Bei 20 °C bildete sich innerhalb einiger Tage in einem Vakuum von 20 Torr ein Kristall des sublimierten Materials **63**, dessen Röntgenstrukturanalyse seine Enantiomerer reinheit bestätigte. Da die einzelnen Nadeln verwachsen und nie besonders groß waren, mußten mehrere Kristalle gemeinsam verwendet werden, um den Drehwert zu ermitteln. Dies führte natürlich zu einem Vermischen der spiegelbildlichen Formen. Gleichwohl wiesen die sublimierten Kristalle im Gegensatz zum zurückgebliebenen Feststoff eine messbare optische Aktivität auf. Ein anderer interessanter Fall tritt bei der Titration von nichtracemischem **64** mit Salzsäure auf. Hier ist die optische Reinheit des Niederschlags niedriger als die der ursprünglich eingesetzten Substanz<sup>[80]</sup>.



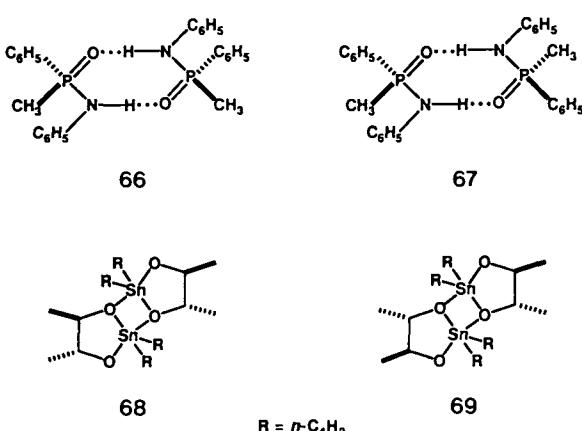
Flüssigkristalle sind außergewöhnlich empfindlich gegenüber optisch aktiven Verbindungen<sup>[81]</sup>. Beim Mischen enantiomerer cholesterischer Flüssigkristalle kann mitunter eine nematiche Phase entstehen.

Die Enantiomerenerkennung in Lösung läßt sich durch ein triviales Symmetrieargument deuten. Unter bestimmten Voraussetzungen können Enantiomere homochirale oder heterochirale Assoziate bilden, die man mit achiralen Methoden unterscheiden kann. Obwohl solche Assoziate in Lösung gewöhnlich labil sind, gelang deren Nachweis durch *Horeau* et al., die fanden, daß ee-Wert und durch Drehwertmessung bestimmte optische Reinheit nicht unbedingt in einer linearen Beziehung zu stehen brauchen<sup>[82]</sup>. Auch geringe Diskrepanzen in nichtoptischen Eigenschaften, wie den Di-

elektrizitätskonstanten<sup>[83]</sup>, den Siedepunkten<sup>[84]</sup> und den IR-Spektren<sup>[85]</sup>, lassen die Existenz solcher Assoziate vermuten.

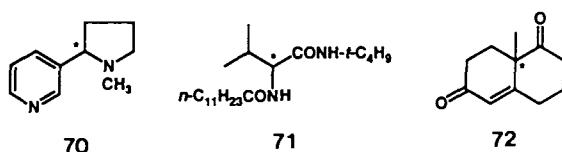
Uskoković et al. stellten fest, daß sich die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von optisch reinem Dihydrochinin **65** und seinem Racemat unterscheiden, wenn sie mit derselben Konzentration in  $\text{CDCl}_3$  aufgenommen werden<sup>[86]</sup>. Das Spektrum von enantiomerenangereichertem **65** liefert zwei Signalsätze, deren Flächen dem relativen Anteil jedes Enantiomers entsprechen. Man kann diese Befunde leicht verstehen, wenn man die Wechselwirkungen der Enantiomere in Lösung betrachtet.

Auch die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von optisch aktiven, aber nicht optisch reinen Proben von Methylphenylphosphinsäure-anilid und analogen Verbindungen weisen getrennte Signale für die *P*-Methylgruppen der (*R*)- und (*S*)-Enantiomere auf. Dies kann man auf eine Assoziation durch Wasserstoffbrücken, wie in **66** (homochiral, günstiger) und **67** (heterochiral, ungünstiger) gezeigt, zurückführen<sup>[87]</sup>. Ähnliche Nichtäquivalenz der Enantiomere im NMR-Spektrum trat auch bei einigen substituierten Bernsteinsäuren und relativ komplizierten Verbindungen, die sowohl chirale Phosphor- als auch Kohlenstoffzentren haben, auf<sup>[88]</sup>. Die Organozinnverbindungen, die aus enantiomerenangereichertem 2,3-Butandiol und Dibutylzinnoxid entstehen, sind nach ihrem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Gemisch aus dem *meso*-Dimer **68** und dem chiralen Dimer **69**. Man kann diese diastereomere Beziehung zu einer Erhöhung des Diol-*ee*-Werts von 75 % auf 98 % nutzen<sup>[89]</sup>.

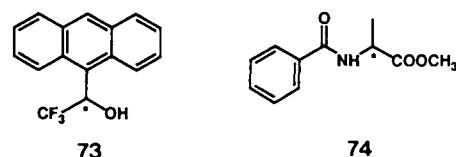


Die diastereomeren Aggregate lassen sich sogar unter bestimmten Bedingungen trennen. So kann die Chromatographie einer enantiomerenangereicherten Verbindung an achiralen stationären Phasen mit einer achiralen mobilen Phase eine Verarmung an oder Anreicherung von einem Enantiomer zur Folge haben: *Cundy* und *Crooks* trennten als erste  $^{14}\text{C}$ -markiertes Nikotin **70** durch HPLC an Partisil ODS oder SCX in seine Enantiomere, indem sie optisch aktives Nikotin injizierten<sup>[90]</sup>. Als man das Diamid **71** (84% optische Reinheit) an Kieselgel 60 mit Hexan/Essigester als Laufmittel chromatographierte, hatten die ersten Fraktionen eine geringere optische Reinheit (30% Ausbeute, 46% optische Reinheit) als das Ausgangsmaterial, und die späteren Fraktionen enthielten **71** mit durchschnittlich 90% optischer Reinheit<sup>[91]</sup>. Unter bestimmten Bedingungen ließ sich eine Erhöhung der optischen Reinheit von 60% auf über

99.8 % erzielen. Dreiding et al. fanden, daß die Chromatographie einer nichtracemischen Mischung der enantiomeren Diketone **72** mit achiraler stationärer (Silicagel) und mobiler Phase (Hexan/Essigester = 4/1) Fraktionen mit verschiedenen *ee*-Werten ergibt [92].

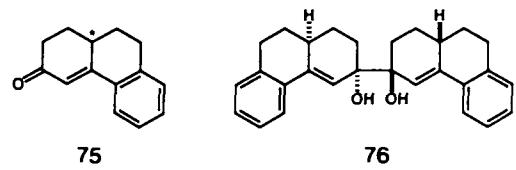


Mit Aminopropylsilicagel als stationärer Phase und einer Hexan/2-Propanol-Mischung als Laufmittel führt die Chromatographie von Binaphthol **11** mit nur 33 % *ee* zu einer klaren Trennung in zwei Signale<sup>[93]</sup>. Zuerst wird das im Überschuß vorhandene Enantiomer und danach das Racemat eluiert. Dabei verbessert sich der Trennfaktor, wenn man die aufgegebene Menge vergrößert oder deren *ee*-Wert erhöht. Analog lassen sich die im Überschuß vorhandenen Enantiomere der chiralen NMR-Shiftreagentien **73** und **74**, des Muskelrelaxans Chlormezanon und des Benzodiazepins Camazepam abtrennen.



Die Enantiomerenerkennung in Lösung ist Ursache mehrerer hochinteressanter Ergebnisse bei organischen Reaktionen:

1) Im Jahre 1974 berichteten *Touboul* und *Dana* über eine bemerkenswerte Selektivität in der potentialgesteuerten elektrochemischen Reduktion des Enons **75**<sup>[94]</sup>. Die Dimerisierung von optisch reinem (+)-**75** oder seinem Enantiomer ergab ausschließlich das *cis*-*threo*-*cis*-Diol (+)- bzw. (−)-**76**; racemisches **75** verhielt sich ähnlich, es bildete lediglich racemisches **76** und keine anderen möglichen Diastereomere.



2) Die Stereoisomere **78**, **79** (und deren Enantiomere), **80** und **81** entstehen bei der reduktiven Dimerisierung von Campher **77** unter McMurry-Bedingungen (Abb. 16). *Wynberg* und *Feringa* stellten fest, daß bei racemischem Campher die homochirale Dimerisierung (insgesamt 64.9%) gegenüber der diastereomeren heterochiralen Kupplung (35.1 %) bevorzugt ist<sup>[95]</sup>.

3) Durch oxidative Dimerisierung des chiralen Phenols **82** erhält man die chiralen Dimere **83** und **84** (sowie deren Enantiomere) und darüber hinaus das *meso*-Dimer **85**, wobei

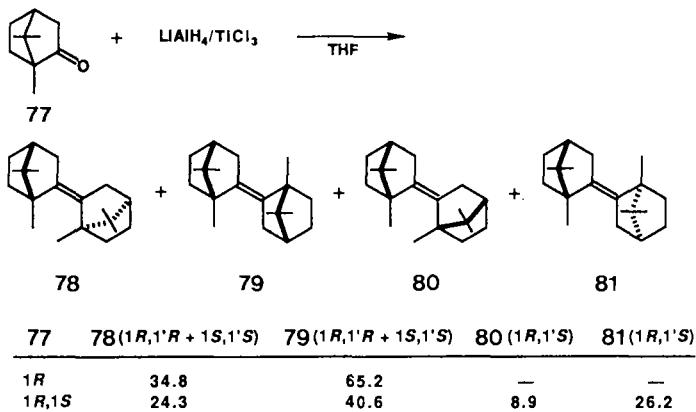


Abb. 16. Reduktive Dimerisierung von Campher 77. Produktverhältnisse in %.

ein merklicher Unterschied in den Diastereoselektivitäten der Reaktionen des enantiomerenreinen und des racemischen Substrats sichtbar wird (Abb. 17)<sup>[95]</sup>. Aus (S)-82 entsteht ausschließlich (S,S)-83, während der Dimerisierung des racemischen 82 eine derart ausgeprägte Stereoselektivität fehlt. Im letzteren Fall scheint ein indirekter Enantiomereinfluß die Bildung von 84 zu unterstützen, das bei der Reaktion mit (S)-82 überhaupt nicht auftritt.

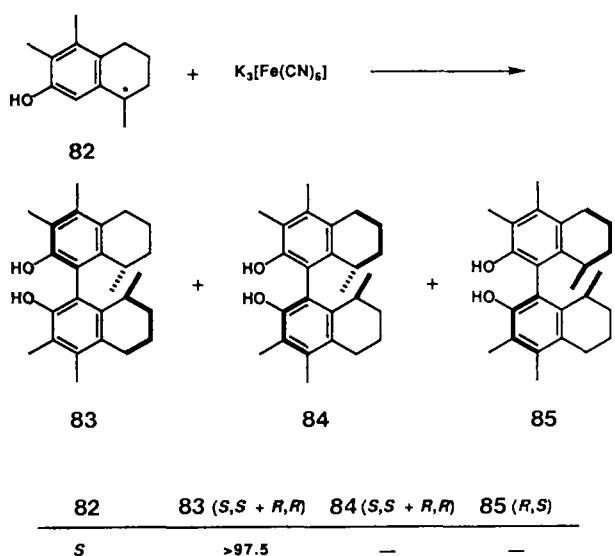


Abb. 17. Oxidative Dimerisierung des chiralen Phenols 82. Ausbeute/Produktverhältnisse in %.

3) Eine herausragende Stereospezifität beobachteten *Gladysz* et al. bei der intermolekularen Kupplung von Carbenliganden in Rheniumkomplexen<sup>[96]</sup>. Kreuzungsexperimente mit den enantiomeren konfigurierten Metallkomplexen **86** und **87** zeigten eindeutig, daß die Reaktion über eine präzise Selbsterkennung der Enantiomere verläuft, so daß lediglich die homochiralen Kupplungsprodukte **88** und **89** entstehen (Abb. 18).

Eine nennenswerte Abweichung von der linearen Beziehung zwischen dem *ee*-Wert des chiralen Hilfsstoffs und dem Ausmaß der asymmetrischen Induktion trat auch in einigen anderen katalytischen Reaktionen auf:

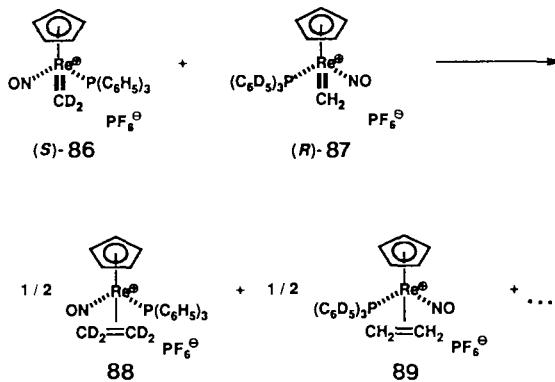


Abb. 18. Kupplung von Carbenliganden. Die Punkte stehen für weitere Rheniumkomplexe.

1) *Kagan, Agami* et al. berichteten über einige interessante Beispiele<sup>[97]</sup>, so über die Oxidation von *p*-Tolylmethylsulfid **90** mit *tert*-Butylhydroperoxid in Gegenwart von Titanatetrakisopropoxid, das mit enantiomerenreinem (+)-Diethyltartrat (DET) modifiziert war (Abb. 19 oben). Dabei wurde das (R)-Sulfoxid **91** in 85% *ee* erhalten. Wies das Tartrat dagegen nur 50% *ee* auf, entstand das Produkt nicht mit den bei Linearität anzunehmenden 42.5% *ee*, sondern nur mit 19% *ee* (katalytische Bedingungen) oder 33% *ee* (stöchiometrische Bedingungen).

2) In der Sharpless-Oxidation von Geraniol **92** führt der Einsatz von optisch reinem DET zum Epoxid **93** mit 94% *ee*. Durch DET mit nur 50% *ee* geht der Produkt-*ee*-Wert lediglich auf 70% zurück, was deutlich mehr ist als der Erwartungswert von 47% (Abb. 19 Mitte).

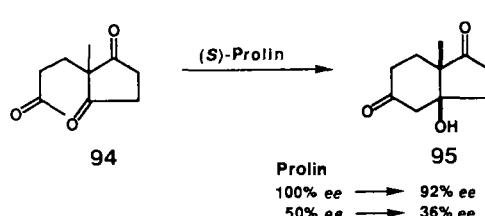
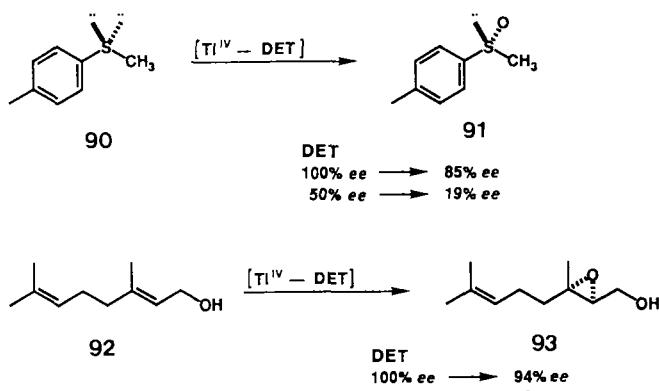


Abb. 19. Beispiele für nichtlineare Effekte in anderen asymmetrischen Katalysen.

3) Auch die intramolekulare Hajos-Wiechert-Aldolreaktion des Triketons **94** zu **95** weist eine nichtlineare Beziehung zwischen der Enantiomerenreinheit des Katalysators (S)-Prolin und der Enantioselektivität auf (Abb. 19 unten)<sup>[98]</sup>.

Mit der nur enantiomerenangereicherten Aminosäure ist der *ee*-Wert des Cyclisierungsprodukts niedriger als erwartet. Auf der Grundlage kinetischer Studien wurde dieses Resultat als Folge der Beteiligung zweier Moleküle des chiralen Hilfsstoffs an dem die Stereochemie bestimmenden Schritt interpretiert<sup>[98b]</sup>.

Die in den früheren Abschnitten dieses Beitrags beschriebene enantioselektive Addition von Organozinkverbindungen an prochirale Aldehyde ist ein Extrembeispiel für die Nichtlinearität eines Chiralitätstransfers. Aufgrund der katalytischen Natur der Reaktion und dank des ungewöhnlich großen Unterschieds in den chemischen Eigenschaften der homo- und heterochiralen *Katalysatordimere* hat dieser nichtlineare Effekt zu einer Chiralitätsverstärkung bislang nicht gekannten Ausmaßes geführt. Die Ursache dieser Verstärkung ist unter Umständen mit der Chiralitätsverstärkung in der Natur verwandt<sup>[74]</sup>.

## 5. Ausblick

Seit der Entdeckung der asymmetrischen Cyclopropanierung von Olefinen mit Diazoalkanen in Gegenwart eines chiralen Schiff-Base/Cu<sup>II</sup>-Komplexes als Katalysator im Jahre 1966<sup>[99]</sup> wurde eine Fülle homogener asymmetrischer Reaktionen unter Verwendung von prochiralen Substraten und Metallkomplexen als Katalysatoren entwickelt. Die meisten enantioselektiven metallorganischen Reaktionen (definiert als Umwandlungen, an denen Metall-Kohlenstoff- oder Metall-Wasserstoff-Bindungen beteiligt sind) basieren auf der Chemie der Übergangsmetalle, aber eine Chiralitätsvervielfältigung läßt sich auch mit Hauptgruppenelementen erzielen<sup>[43a, 100]</sup>. Diese Übersicht hat einige Aspekte dieser reichhaltigen Thematik präsentiert. Die Umsetzung von Organometallverbindungen mit Carbonylverbindungen verkörpert eine der grundlegendsten synthetischen Umsetzungen. Obwohl die asymmetrische Synthese mit Hilfe chiral modifizierter Organomagnesium- und Organolithiumreagentien bereits eine Geschichte von etwa einem halben Jahrhundert hat, wurde erst vor zehn Jahren auf der Grundlage einer stöchiometrischen Chiralitätsübertragung eine Enantioselektivität über 90% realisiert. Heute befindet sich dieser Bereich in ständigem Wachstum, und insbesondere während der vergangenen fünf Jahre zeichneten sich große Fortschritte bei den katalytischen Reaktionen ab. Es ist uns gelungen, eine hochstereoselektive (bis zu 99% *ee*) Reaktion mit Organozinkverbindungen und einer katalytischen Menge des chiralen Hilfsstoffs zu entwickeln, bei der zugleich Chiralitätsverstärkung auftritt. Der Mechanismus ist mittlerweile auf molekularem Niveau aufgeklärt, doch mit dieser Leistung hat die vollständige Erforschung eines sehr wichtigen Gebiets erst begonnen.

Die Organozinkchemie ist zweifellos reizvoll, aber die Anwendungsbreite der Reaktion ist noch begrenzt. Es können viele Organozinkverbindungen eingesetzt werden, die primäre Alkylgruppen tragen; sekundäre und tertiäre Verbindungen dagegen sind nicht brauchbar, da sie aufgrund ihrer Neigung zur Alkeneliminierung nicht hinreichend stabil sind. Darüber hinaus haben wir Reaktionen mit hochfunktionalisierten Organometallreagentien oder Substraten nicht eingehend untersucht, die möglicherweise einen Zugang zu komplexen Naturstoffen oder deren künstlichen Analoga er-

öffnen. Daher steht eine allgemeine Methode zur enantioselektiven Alkylierung und Arylierung noch immer aus, so daß die Entwicklung vielseitiger Prozesse, die sich auch anderer Metalle bedienen, sehr wünschenswert ist. Es ist unsere Hoffnung, daß hierbei die in diesem Beitrag dargelegten Prinzipien hilfreich sein mögen.

In der naturwissenschaftlichen Forschung ist die rationale Annäherung an Probleme der Idealfall, obschon in der Realität die Hauptfolge oft zufällig oder durch eine auf dem Prinzip von Versuch und Irrtum basierende Verbesserung existierender Systeme erreicht wurden. Ein großer Berg von Informationen hat sich in der Organometallchemie angehäuft, doch das Niveau unseres Verständnisses von Strukturen und Mechanismen, insbesondere in der Supramolekularen Chemie<sup>[91]</sup>, ist noch recht primitiv. Vereinheitlichende Sichtweisen zu Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen oder verlässliche Auswahlregeln existieren bislang nicht. Gleichwohl sind wir recht zuversichtlich: Die Intuition des Chemikers wird, gepaart mit logischer Planung und dem begierigen Drang nach neuen Erkenntnissen, weiterhin eine Fülle vielseitiger stereoselektiver organischer Reaktionen hervorbringen.

Abschließend möchten wir noch betonen, daß die asymmetrische Katalyse eine vierdimensionale Chemie ist. Die stereochemische Differenzierung ist zwar ungemein wichtig, aber sie allein reicht nicht aus. Wie mit den Beispielen dieser Übersicht gezeigt, kann eine hohe Effizienz nur durch die Kombination der idealen dreidimensionalen Struktur (*x, y, z*) und der geeigneten Kinetik (*t*) erreicht werden.

*Der Autor (R.N.) wurde durch die Einladung zur Merck-Schuchardt-Lectureship in hohem Maße geehrt und genoß seine Vorlesungsreise im Mai 1989 sehr. Wir möchten den Herren M. Okada, S. Suga und K. Kawai, unseren Studenten in Nagoya, danken, die mit großer Ausdauer intellektuell und experimentell daran arbeiteten, die in dieser Übersicht beschriebene neue Chemie aufzuklären. Gedankt sei außerdem Professor N. Oguni von der Yamaguchi University für wertvolle Diskussionen. Diese Arbeit wurde durch ein Sonderforschungsprogramm (Nr. 62065005) der Japanischen Regierung und des Ministeriums für Erziehung, Wissenschaft und Kultur Japans gefördert.*

Eingegangen am 12. Februar 1990 [A 801]  
Übersetzt von Dipl.-Chem. Thorsten Bach, Marburg

- [1] Zum gegenwärtigen Stand auf dem Gebiet der durch Metallkomplexe katalysierten asymmetrischen C-C-Verknüpfung siehe R. Noyori, M. Kitamura in R. Scheffold (Hrsg.): *Modern Synthetic Methods*, Springer, Berlin 1989, S. 115–198.
- [2] E. Frankland, *Ann. Chem. Pharm.* 71 (1849) 171–213.
- [3] M. W. Rathke, *Org. React. (NY)* 22 (1975) 423–460.
- [4] H. E. Simmons, T. L. Cairns, S. A. Vladuchick, *Org. React. (NY)* 20 (1973) 1–132.
- [5] V. Grignard, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* 130 (1900) 1322; *Chem. Zentralbl.* 1900 II, 33.
- [6] G. Wittig, U. Pockels, H. Droege, *Chem. Ber.* 71 (1938) 1903; H. Gilman, A. L. Jacoby, *J. Org. Chem.* 3 (1938) 108–119; H. Gilman, W. Langham, A. L. Jacoby, *J. Am. Chem. Soc.* 61 (1939) 106–109.
- [7] W. E. Lindsell in G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel (Hrsg.): *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 1. Pergamon, New York 1982, S. 155–252.
- [8] A. W. Langer: *Polyamine-Chelated Alkali Metal Compounds (Adv. Chem. Ser.* 130 (1974)).
- [9] D. Seebach, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1685; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1624–1654.
- [10] M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6071–6072.

[11] R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamura, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 1597–1606.

[12] M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 4028–4036.

[13] R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamura, N. Oguni, M. Hayashi, T. Kaneko, Y. Matsuda, *J. Organomet. Chem.* 382 (1990) 19–37.

[14] M. Betti, E. Lucchi, *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna* 1/2 (1940) 2–5; *Chem. Abstr.* 34 (1940) 2354.

[15] D. S. Tarbell, M. C. Paulson, *J. Am. Chem. Soc.* 64 (1942) 2842–2844.

[16] H. L. Cohen, G. F. Wright, *J. Org. Chem.* 18 (1953) 432–446.

[17] N. Allentoff, G. F. Wright, *J. Org. Chem.* 22 (1957) 1–6; W. French, G. F. Wright, *Can. J. Chem.* 42 (1964) 2474–2479; C. Blomberg, J. Coops, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 83 (1964) 1083–1095.

[18] H. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya, *Tetrahedron Lett.* 1968, 4097–4098; H. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya, R. Noyori, *Tetrahedron* 27 (1971) 905–913.

[19] a) D. Seebach, H. Dörr, B. Bastani, V. Ehrig, *Angew. Chem.* 81 (1969) 1002–1003; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8 (1969) 982; b) D. Seebach, H.-O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N. P. Du-Preez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H.-A. Oei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 301–325; c) D. Seebach, W. Langer, *ibid.* 62 (1979) 1701–1709; d) D. Seebach, G. Crass, E.-M. Wilka, D. Hilvert, E. Brunner, *ibid.* 62 (1979) 2695–2698.

[20] J.-P. Mazaleylat, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4585–4586.

[21] K. Tomioka, M. Nakajima, K. Koga, *Chem. Lett.* 1987, 65–68.

[22] D. C. Ifland, J. E. Davis, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 4150–4151.

[23] J. K. Whitesell, B.-R. Jaw, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 2798–2799.

[24] T. D. Inch, G. J. Lewis, G. L. Sainsbury, D. J. Sellers, *Tetrahedron Lett.* 1969, 3657–3660.

[25] J. P. Battioni, W. Chodkiewicz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1972, 2068–2069.

[26] J. S. Zweig, J. L. Luche, E. Barreiro, P. Crabbé, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2355–2358.

[27] G. Boireau, D. Abenaim, J. Bourdais, E. Henry-Basch, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4781–4782.

[28] D. Abenaim, G. Boireau, B. Sabourault, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3043–3046.

[29] A. I. Meyers, M. E. Ford, *Tetrahedron Lett.* 1974, 1341–1344.

[30] T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1455–1460.

[31] W. S. Johnson, B. Frei, A. S. Gopalan, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 1512–1513.

[32] a) B. Weidmann, L. Widler, A. G. Olivero, C. D. Maycock, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 357–361; b) M. T. Reetz, R. Steinbach, B. Wenderoth, J. Westermann, *Chem. Ind. (London)* 1981, 541–542.

[33] D. Seebach, A. K. Beck, S. Roggo, A. Wonnacott, *Chem. Ber.* 118 (1985) 3673–3682.

[34] M. T. Reetz, T. Kükenhöner, P. Weinig, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5711–5714.

[35] L. Colombo, C. Gennari, G. Poli, C. Scolastico, *Tetrahedron* 38 (1982) 2725–2727.

[36] H. Takahashi, A. Kawabata, K. Higashiyama, *Chem. Pharm. Bull.* 35 (1987) 1604–1607.

[37] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 6709–6716; R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *ibid.* 106 (1984) 6717–6725.

[38]  $^1\text{H-NMR}$  von  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Mg}$  (270 MHz,  $[\text{D}_6]\text{THF}$ , 20 °C, TIIF als interner Standard):  $\delta$  = 1.27 (t,  $J$  = 8.1 Hz), –0.71 (q,  $J$  = 8.1 Hz).

[39] A. H. Alberts, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 7265–7266.

[40] M. B. Eleveld, H. Hogeveen, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5187–5190.

[41] J. G. Noltes, J. W. G. van der Hurk, *J. Organomet. Chem.* 3 (1965) 222–228; K. H. Thiele, H. Rau, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 353 (1967) 127.

[42] a) N. Oguni, T. Omi, Y. Yamamoto, A. Nakamura, *Chem. Lett.* 1983, 841–842; b) N. Oguni, T. Omi, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2823–2824.

[43] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5551–5553; b) E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 1968–1970.

[44] N. Oguni, Y. Matsuda, T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 7877–7878.

[45] A. H. Beckett, N. T. Lan, G. R. McDonough, *Tetrahedron* 25 (1969) 5689–5692, 5693–5702; R. A. Chittenden, G. H. Cooper, *J. Chem. Soc. C* 1970, 49–54; A. Daniel, A. A. Pavia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1971, 1060–1073; M. T. Reetz, T. Zierke, *Chem. Ind. (Dekker)* 17 (1988) 663; zur Synthese von enantiomerenreinem DAIB siehe [13].

[46] M. Kitamura, S. Okada, R. Noyori, unveröffentlichte Ergebnisse.

[47] A. van Oeveren, W. Menge, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 6427–6430.

[48] R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem.* 96 (1984) 854–882; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 847–876; M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3348–3349; Y. Morita, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 1785–1787; R. Noyori, *Chem. Br.* 25 (1989) 883–888.

[49] A. A. Smaardijk, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 135–137.

[50] a) S. Itsuno, J. M. J. Fréchet, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 4140–4142; b) S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, T. Maruyama, S. Nakahama, J. M. J. Fréchet, *ibid.* 55 (1990) 304–310.

[51] a) P. A. Chaloner, S. A. R. Perera, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 3013–3014; b) E. J. Corey, F. J. Hannon, *ibid.* 28 (1987) 5233–5236; c) *ibid.* 28 (1987) 5237–5240; d) G. Muchow, Y. Vannoorenberghe, G. Buono, *ibid.* 28 (1987) 6163–6166; e) K. Soai, A. Okawa, K. Ogawa, T. Kaba, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 467–468; f) K. Soai, A. Okawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 7111–7115; g) K. Soai, S. Niwa, Y. Yamada, H. Inoue, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 4841–4842; h) K. Soai, S. Yokoyama, K. Ebihara, T. Hayasaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1690–1691; i) K. Soai, M. Nishi, Y. Ito, *Chem. Lett.* 1987, 2405–2406; j) K. Soai, S. Niwa, M. Watanabe, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 927–928; k) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Lett.* 1989, 481–484; l) K. Soai, S. Yokoyama, T. Hayakawa, K. Ebihara, *56th Annu. Meet. Chem. Soc. Jpn.* (Kyoto, Japan 1988), Paper 1XIB34; m) K. Soai, M. Watanabe, M. Koyano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 534–536; n) E. J. Corey, P. Yuen, F. J. Hannon, D. A. Wierda, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 784–786; o) C. Bolm, M. Zehnder, D. Bur, *Angew. Chem.* 102 (1990) 206–208; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 205–207.

[52] D. A. Evans, *Science (Washington)* 240 (1988) 420–426.

[53] M. Hayashi, H. Miwata, N. Oguni, *Chem. Lett.* 1989, 1969–1970.

[54] W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 5645–5648.

[55] K. Tanaka, H. Ushio, H. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 1700–1701.

[56] M. Yoshioka, T. Kawakita, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 1657–1660; H. Takahashi, T. Kawakita, M. Yoshioka, S. Kobayashi, M. Ohno, *ibid.* 30 (1989) 7095–7098.

[57] N. N. Joshi, M. S. Srebnik, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 5551–5554.

[58] Die Reaktion von Diethylzink und Benzaldehyd bei 50 °C in Toluol ergab mit 2 Mol-% (–)-DAIB nach 2 min (S)-18 in 70.2% Ausbeute mit 94.6% ee. Das Kontrollexperiment ohne (–)-DAIB lieferte den racemischen Alkohol in 0.3% Ausbeute, was zeigt, daß in der DAIB-katalysierten Reaktion bei 50 °C das S/R-Verhältnis maximal 97.5:2.5 beträgt. Der früher nach 1.5 h Reaktionszeit bestimmte Wert von 94.5:5.5 [11–13] ließ die Beteiligung der unkatalysierten Reaktion unberücksichtigt und sollte daher korrigiert werden.

[59] E. Kaufmann, P. von R. Schleyer, K. N. Houk, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5560–5562.

[60] T. L. Brown, *Adv. Organomet. Chem.* 3 (1965) 365; *J. Organomet. Chem.* 5 (1966) 191; S. G. Smith, L. F. Charbonneau, D. P. Novak, T. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 7059–7063; L. F. Charbonneau, S. G. Smith, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 808–812; M. A. Al-Aseer, S. G. Smith, *ibid.* 49 (1984) 2608–2613; M. A. Al-Aseer, B. D. Allison, S. G. Smith, *ibid.* 50 (1985) 2715–2719.

[61] J. F. McGarry, C. A. Ogle, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1805–1810; J. F. McGarry, C. A. Ogle, Z. Brich, H.-R. Loosli, *ibid.* 107 (1985) 1810–1815.

[62] Zur Koordination eines phosphorgebundenen Sauerstoffatoms an zwei Lithium-Ionen siehe K. Jens, J. Kopf, N. P. Lorenzen, E. Weiss, *Chem. Ber.* 121 (1988) 1201–1202.

[63] E. A. Jeffery, T. Mole, J. K. Saunders, *Aust. J. Chem.* 21 (1968) 649–657; E. A. Jeffery, T. Mole, *ibid.* 23 (1970) 715–724; siehe auch D. S. Matteson, *Organomet. Chem. Rev. Sect. A* 4 (1969) 263–305.

[64] S. Pasynkiewicz, E. Sliwa, *J. Organomet. Chem.* 3 (1965) 121–128.

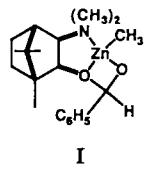
[65] P. A. Chaloner (University of Sussex), persönliche Mitteilung.

[66] Bestimmte  $\gamma$ -Aminoalkohole [54] oder  $\beta$ -Monoalkylaminoalkohole zeigten entgegengesetzte Selektivitäten. So ergibt die Ethylierung von Benzaldehyd in Gegenwart von 36 (S)-18 mit 92% ee. In Chalones Publikation [51a] entspricht die abgebildete Struktur nicht einer Fischer-Projektion, und die dort beschriebenen Ergebnisse gelten für (1R,2S)-Ephedrine und nicht für Pseudoephedrinderivate.

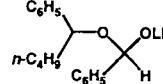
[67] T. J. LePage, K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 6642–6650.

[68] M. T. Reetz, M. Hüllmann, W. Massa, S. Berger, P. Rademacher, P. Heymanns, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2405–2408.

[69] Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 51 in  $[\text{D}_6]\text{Toluol}$  bei 0 °C zeigt zudem ein Singulett bei  $\delta$  = 6.2. Es hat 10–20% der Intensität des Aldehydprotons, und man könnte es dem Halbacetalproton von I zuordnen. In der Reaktion von *n*-Butyllithium mit Benzaldehyd bei –85 °C [61], die Verbindung II mit dem Halbacetalprotonenignal bei  $\delta$  = 5.74 ergab, und in der Umsetzung von Tetrakis(dialkylamino)titan mit Aldehyden bei –78 °C [M. T. Reetz, B. Wenderoth, R. Peter, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 406] wurden ähnliche Beobachtungen gemacht.



I



II

[70] Eine andere Schlußfolgerung findet man in [50a] und [54].

[71] J. Boersma in G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel (Hrsg.): *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 2, Pergamon, New York 1982, S. 823–862.

[72] G. E. Coates, D. Ridley, *J. Chem. Soc. A* 1966, 1064–1069.

[73] Y. Matsuda, T. Tokumitsu, N. Oguni, *34th Symp. Organomet. Chem.* (Kyoto, Japan 1987), PB 205.

[74] S. Mason, *Chem. Soc. Rev.* 17 (1988) 347–359.

[75] Diese Rechnung wurde unter der Annahme eines Produkt-ee-Werts von über 97% durchgeführt.

[76] J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen: *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*. Wiley, New York 1981.

[77] H. Kwart, D. P. Hoster, *J. Org. Chem.* 32 (1967) 1867–1870.

[78] D. L. Garin, D. J. C. Greco, L. Kelley, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 1249–1251.

[79] L. A. Paquette, C. J. Lau, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 1634–1635.

[80] E. Fogassy, F. Faigl, M. Ács, *Tetrahedron* 41 (1985) 2841–2845.

[81] G. Solladié, R. G. Zimmermann, *Angew. Chem.* 96 (1984) 335; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 348–362.

[82] A. Horeau, J. P. Guetté, *Tetrahedron* 30 (1974) 1923–1931.

[83] R. J. W. Le Févre, F. Maramaba, *J. Chem. Soc.* 1952, 235–240.

[84] C. J. MacGinn, *J. Phys. Chem.* 65 (1961) 1896–1897.

[85] a) W. Walden, C. Zimmermann, A. Kolbe, H. Pracejus, *Tetrahedron* 33 (1977) 419–421; b) W. C. Herndon, S. P. Vincenti, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6174–6175.

[86] T. Williams, R. G. Pitcher, P. Bommer, J. Gutzwiler, M. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 1871–1872.

[87] M. J. P. Harger, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1977, 1882–1887; *ibid.* 1978, 326–331.

[88] M. I. Kabachnik, T. A. Mastryukova, E. I. Fedin, M. S. Vaisberg, L. L. Morozov, P. V. Petrovsky, A. E. Shipov, *Tetrahedron* 32 (1976) 1719–1728.

[89] A. Shanzer, J. Libman, H. E. Gottlieb, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 4612–4617.

[90] K. C. Cundy, P. A. Crooks, *J. Chromatogr.* 281 (1983) 17–33.

[91] R. Charles, E. Gil-Av, *J. Chromatogr.* 298 (1984) 516–520.

[92] W.-L. Tsai, K. Hermann, E. Hug, B. Rohde, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 2238–2243.

[93] R. Matusch, C. Coors, *Angew. Chem. 101* (1989) 624; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 626–627.

[94] E. Touboul, G. Dana, *C. R. Séances Acad. Sci. Ser. C* 278 (1974) 1063–1064; die reduktive Dimerisierung eines verwandten cyclischen Ketons allerdings zeigte keine derartige Stereoselektivität, siehe L. A. Paquette, I. Itoh, W. B. Farnham, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 7280–7285.

[95] H. Wynberg, B. Feringa, *Tetrahedron* 32 (1976) 2831–2834.

[96] J. H. Merrifield, G.-Y. Lin, W. A. Kiel, J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5811–5819.

[97] C. Puchot, O. Samuel, E. Duñach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2353–2357.

[98] a) C. Agami, J. Levisalles, C. Puchot, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 441–442; b) C. Agami, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 499–507.

[99] H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 1966, 5239; H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti, R. Noyori, *Tetrahedron* 24 (1968) 3655.

[100] Eine Vielzahl *organischer* Reaktionen wird durch chirale Lewis-Säuren katalysiert, siehe beispielsweise a) K. Maruoka, T. Itoh, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 310–312; b) K. Narasaka, M. Inoue, T. Yamada, *Chem. Lett.* 1986, 1967–1968; c) K. Mikami, M. Tera- da, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 1940–1941; d) E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Yi B. Xiang, *ibid.* 111 (1989) 5493–5495.