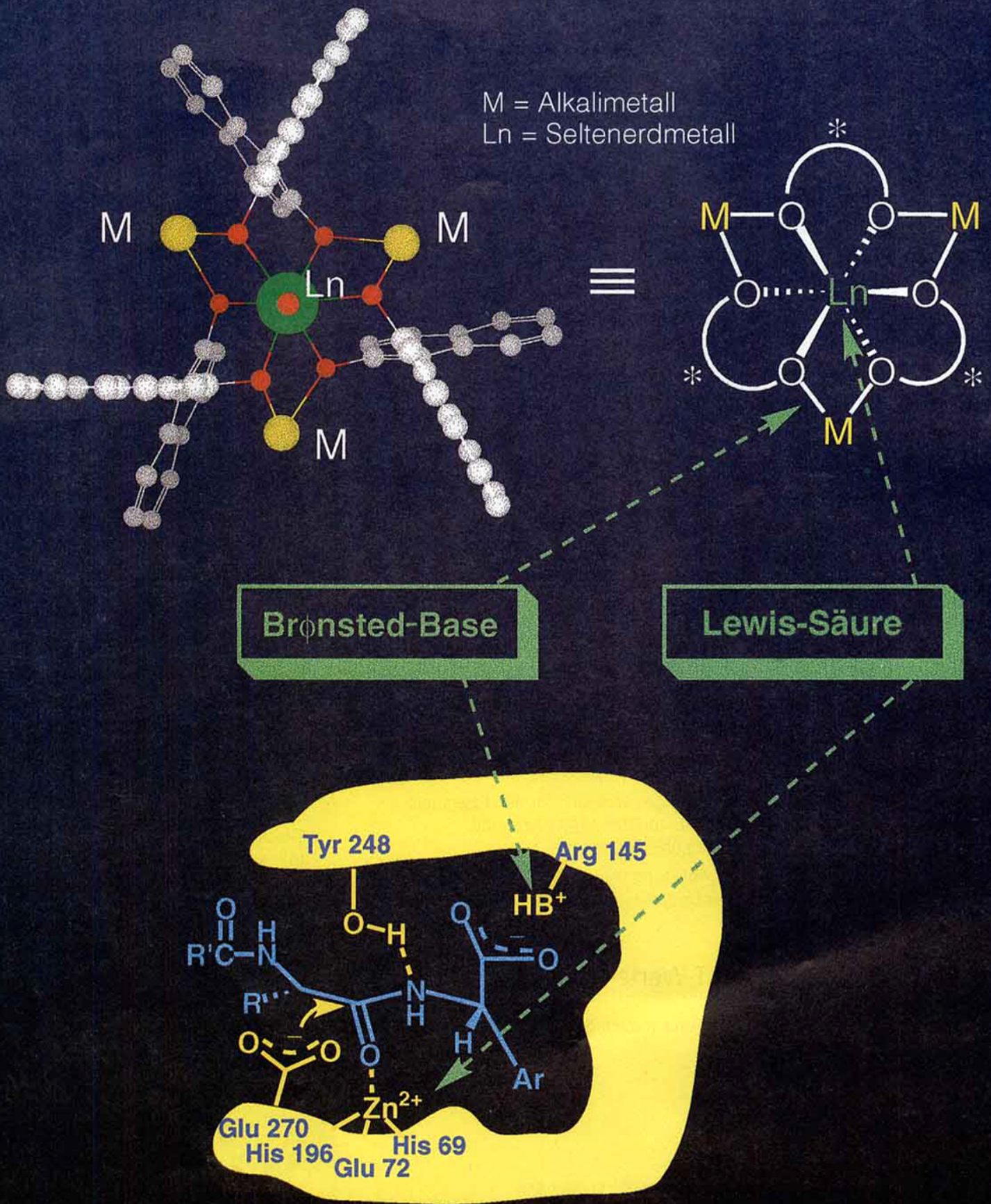


Multifunktionelle Hetero-Dimetall-Katalysatoren



Carboxypeptidase A mit Substrat

Asymmetrische Katalyse mit Hetero-Dimetall-Verbindungen

Masakatsu Shibasaki,* Hiroaki Sasai und Takayoshi Arai

Im Mittelpunkt dieser Übersicht steht ein neues Katalyseprinzip in asymmetrischen Reaktionen, das erstmals durch die Verwendung von Hetero-Dimetall-Komplexen verwirklicht wurde, die wie ein Enzym sowohl Brønsted-basische als auch Lewis-saure Eigenschaften aufweisen und so eine effiziente Katalyse vieler asymmetrischer Reaktionen ermöglichen. Dieses Prinzip sollte sich auf viele neue asymmetrische Katalysen übertragen lassen. Im ersten Teil dieser Übersicht beschreiben wir die Entwicklung und die Anwendung von Seltenerdmetall-Alkalimetall-Komplexen wie $\text{LnM}_3\text{-Tris(binaphthylloxid)}$ (LnMB ; Ln = Seltenerdmetall, M = Alkalimetall) in der katalytischen asymmetrischen Synthese. In Gegenwart katalytischer Mengen an den LnMB -Komplexen, die leicht aus den entsprechenden Trichloriden

und/oder Isopropoxiden der Seltenerdmetalle zugänglich sind, verlaufen viele asymmetrische Reaktionen effizient und mit bis zu 98% Enantioselektivität: LnLB -katalysierte asymmetrische Nitroaldolreaktionen ($\text{L} = \text{Li}$), LnSB -katalysierte asymmetrische Michael-Additionen ($\text{S} = \text{Na}$) und LnPB -katalysierte asymmetrische Hydrophosphonylierungen von Iminen und Aldehyden ($\text{P} = \text{K}$). Die Anwendung dieser Hetero-Dimetall-Katalysatoren in der Synthese einiger biologisch und medizinisch bedeutender Verbindungen wird beschrieben. Spektroskopische Untersuchungen und Computersimulationen der Hetero-Dimetall-Komplex-katalysierten asymmetrischen Reaktionen deuten darauf hin, daß zwei unterschiedliche Metalle verschiedene Aufgaben bei der Reaktivitätssteigerung und

Ausrichtung der beiden Reaktionspartner übernehmen. Aufgrund mechanistischer Überlegungen wurden Alkalimetallreagentien zugesetzt, die zur Aktivierung der Hetero-Dimetall-Katalysatoren führten. Im zweiten Teil dieser Übersicht gehen wir auf die Entwicklung von Hetero-Dimetall-Katalysatoren mit Elementen der 13. Gruppe, wie Al und Ga , als Zentralmetall ein. Der $\text{Al-Li-Bis(binaphthylloxid)-Komplex}$ (ALB) erwies sich dabei als leistungsfähiger Katalysator für asymmetrische Michael-Additionen, Tandem-Michael-Aldol-Reaktionen und die Hydrophosphonylierung von Aldehyden.

Stichworte: Aluminium · Asymmetrische Katalyse · Homogene Katalyse · Lanthanoide · Zweikernkomplexe

1. Einleitung

Zu den faszinierendsten Aspekten der modernen organischen Synthese gehört die Herstellung chiraler Verbindungen in optisch aktiver Form, da diese in der Entwicklung z. B. von Medikamenten und Materialien wie Flüssigkristallen eine wichtige Rolle spielen.^[1] Unter den bekannten Methoden wird der katalytischen asymmetrischen Synthese die größte Aufmerksamkeit geschenkt. Obwohl allmählich katalytische Antikörper oder Enzyme mit modifizierten Strukturen zur Verfügung stehen,^[2] haben Molekülkatalysatoren, besonders homogene Katalysatoren, den großen Vorteil, daß sich ihre Struktur zur Erhöhung der Effizienz viel leichter verändern läßt. Im Schlüsselschritt vieler katalytischer asymmetrischer Synthesen mit Organoübergangsmetall- oder Organohauptgruppenmetallverbindungen^[3] spie-

len deren charakteristische chemische Reaktivitäten bzw. Lewis-acide Eigenschaften eine entscheidende Rolle.

1989 begannen wir, ausgehend von Untersuchungen mit amphoterem $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$, eine neue Klasse basischer asymmetrischer Katalysatoren zu entwickeln.^[4] Aus unserem ursprünglichen Konzept entwickelten wir dann bemerkenswerte asymmetrische Hetero-Dimetall-Katalysatoren mit grundlegend neuartigen chemischen Reaktivitäten.^[5] Ein Hauptmerkmal von Enzymen ist ihre Fähigkeit, Substrate nicht nur in räumlicher Nähe zueinander zu positionieren, sondern auch, ihre Reaktivität durch eine geeignete Ausrichtung der reagierenden funktionellen Gruppen in der asymmetrischen Umgebung zu erhöhen.^[6, 7] Ähnlich wie bei enzymatischen Prozessen unter Metallionen-Cokatalyse^[5] katalysieren asymmetrische Hetero-Dimetall-Komplexe viele Reaktionen effektiv durch das synergistische Zusammenwirken zweier unterschiedlicher Metalle und eines chiralen Templats. In dieser Übersicht beschreiben wir die Entwicklung dieser Katalysatoren sowie vieler durch sie katalysierten asymmetrischen Reaktionen und geben einen Ausblick auf zukünftige Anwendungsmöglichkeiten.

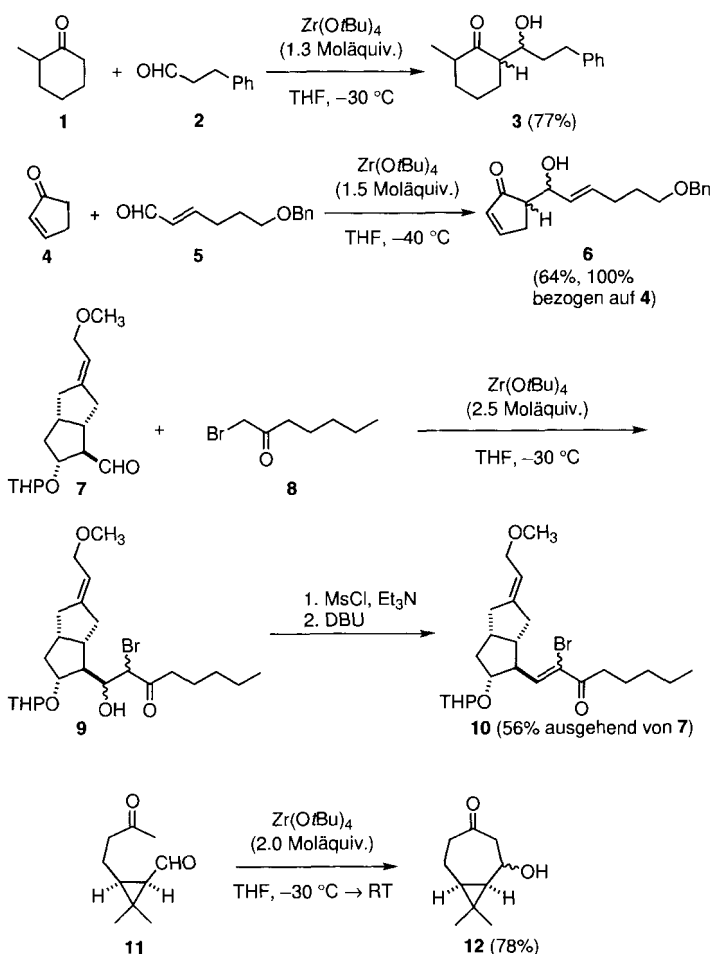
[*] Prof. M. Shibasaki, Dr. H. Sasai, T. Arai
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113 (Japan)
Telefax: Int. + 3/5684-5206
E-mail: mshibasa@mol.f.u-tokyo.ac.jp

2. Basizität von Zirkonium(IV)-*tert*-butoxid und Seltenerdmetall(III)-isopropoxiden

Wir begannen mit der Untersuchung der direkten Herstellung von Zirkonium-Enolaten aus Ketonen mit $\text{Zr}(\text{O}i\text{Bu})_4$ sowie ihrer Aldolreaktionen. Erwartungsgemäß führten diese Reaktionen glatt zu den Aldolprodukten, was ein Hinweis auf die direkte Bildung der Zirkonium-Enolate war (Schema 1).^[8] Effizient verliefen die Reaktionen allerdings nur mit stöchiometrischen Mengen an $\text{Zr}(\text{O}i\text{Bu})_4$, eine katalytische Reaktionsführung gelang uns nicht. Unsere Überlegung war, daß die Seltenerdmetallalkoxide wegen der niedrigeren Ionisierungspotentiale (ca. 5.4–6.4 eV) und Elektronegativitäten (1.1–1.3) der Seltenerdelemente stärkere Basen sein würden als die Alkoxide von Metallen der 4. Gruppe^[9] und daß sie deshalb für katalytische Prozesse in der organischen Synthese von größerem Nutzen sein könnten.^[10] Wir zeigten erstmals, daß die Alkoxide der Seltenerdmetalle geeignete Basen für Aldolreaktionen sind und daß sie darüber hinaus *katalytisch* verwendet werden können. Die Entwicklung basischer asymmetrischer Katalysatoren aus Seltenerdmetallalkoxiden schien damit möglich.^[11] Die Ergebnisse sind in Schema 2 dargestellt.

3. Design und Entwicklung basischer asymmetrischer Katalysatoren

Wir begannen mit der Entwicklung basischer asymmetrischer Katalysatoren vom Typ A, die wir aus LnCl_3 ($\text{Ln} = \text{Y}$ oder La) und optisch aktiven zweizähligen Diolen wie **20**^[12] herstellten (Schema 3). Obwohl über die Strukturen der Typ-A-Katalysatoren zu diesem Zeitpunkt noch gemutmaßt wurde, setzten wir



Schema 1. Aldolreaktionen mit $\text{Zr}(\text{O}i\text{Bu})_4$. THP = Tetrahydropyran, Ms = Methansulfonyl, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

Masakatsu Shibasaki, geboren 1947 in Saitama (Japan), promovierte 1974 an der University of Tokyo unter Anleitung von Prof. Shun-ichi Yamada. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Prof. E. J. Corey an der Harvard University kehrte er 1977 nach Japan zurück und wurde Associate Professor an der Teikyo University. 1983 ging er an das Sagami Chemical Research Center. 1986 wurde er Professor an der Hokkaido University, und 1991 wechselte er an die University of Tokyo. Eine Gastprofessur an der Philipps-Universität Marburg nahm er 1995 an. Er erhielt den Pharmaceutical Society of Japan Award for Young Scientists, den Inoue Academic Prize und den Fluka-Preis „Reagent of the Year 1996“. Seine Forschungsgebiete sind die asymmetrische Katalyse einschließlich asymmetrischer Heck- und Hetero-Dimetall-Komplex-katalysierter Reaktionen sowie die medizinische Chemie biologisch wichtiger Verbindungen.



M. Shibasaki



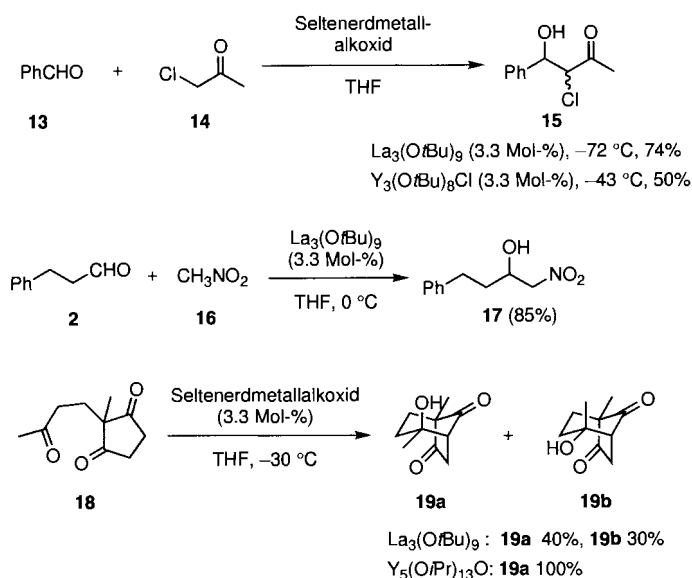
H. Sasai



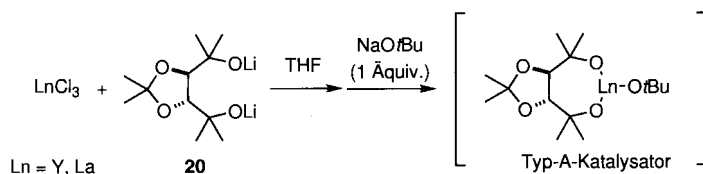
T. Arai

Hiroaki Sasai, geboren 1956 in Tokio (Japan), promovierte 1985 an der Keio University bei Prof. Tetsuo Suami und ging anschließend an das Sagami Chemical Research Center zu Prof. M. Shibasaki. 1988 wurde er Assistant Professor an der Hokkaido University und ging 1992 an die University of Tokyo. 1994 wechselte er als Gastdozent an die University of California, Los Angeles, wo er bei Prof. K. N. Houk computergestützte Analysen enantioselektiver Reaktionen durchführte. Er ist derzeit Associate Professor an der University of Tokyo und erhielt den Daicel Award in Synthetic Organic Chemistry (Japan), den Pharmaceutical Society of Japan Award for Young Scientists und den Fluka-Preis „Reagent of the Year 1996“.

Takayoshi Arai, geboren 1968 in Hokkaido (Japan), erhielt seinen M. Sc. 1994 an der University of Tokyo, wo er bereits 1995 Assistant Professor wurde. Er erhielt den Sankyo Award in Synthetic Organic Chemistry (Japan).

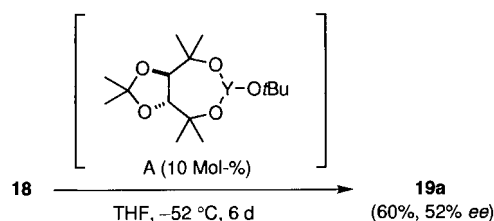


Schema 2. Seltenerdmetallalkoxid-katalysierte Aldolreaktionen.



Schema 3. Herstellung asymmetrischer Katalysatoren vom Typ A.

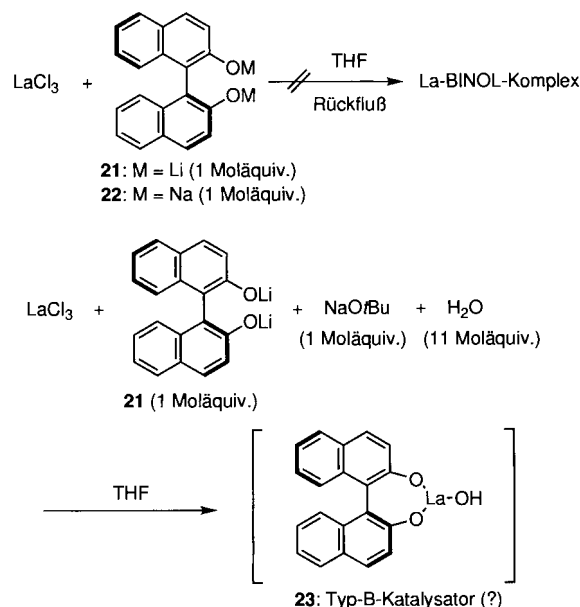
sie in einer Reihe katalytischer asymmetrischer Reaktionen ein. Die Umsetzung von **18** mit dem Yttriumkatalysator vom Typ A in THF bei -52°C lieferte nach sechs Tagen **19a** in 60% Ausbeute und mit 52% *ee* (Schema 4).^[11] Wurde isoliertes **19a** bei



Schema 4. Yttriumalkoxid- (Typ-A-) katalysierte asymmetrische intramolekulare Aldolreaktion.

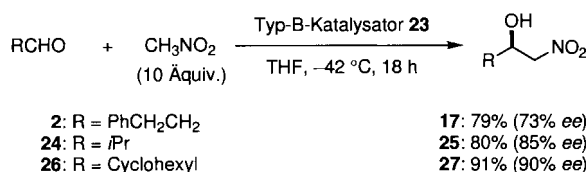
– 30°C weiter dem Typ-A-Katalysator ausgesetzt, so *sank* seine optische Reinheit, was auf das Einsetzen der unerwünschten Retroaldolreaktion hinwies. Als nächstes untersuchten wir die Nitroaldol- (Henri-) Reaktion, die in Gegenwart katalytischer Mengen des Seltenerdmetallalkoxids ebenfalls effizient ablief. Insbesondere führte die Reaktion von **2** mit Nitromethan **16** bei Verwendung der Typ-A-Katalysatoren zum gewünschten Nitroaldolprodukt, allerdings ohne asymmetrische Induktion. Die Ursache dafür wurde anhand des ^{13}C -NMR-Spektrums einer Mischung aus dem asymmetrischen Katalysator und Nitromethan deutlich: Es bewies den unerwünschten Austausch des asymmetrischen Liganden gegen (acides) Nitromethan und die Bildung eines achiralen Nitronats. Uns wurde klar, daß zur

Unterdrückung des Ligandenaustausches ein acideres zweizähliges asymmetrisches Diol benötigt würde, und wir griffen deshalb auf optisch aktives 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl (BINOL) zurück. Als Zentralmetallatom wollten wir wegen der guten Ergebnisse bei den in Schema 2 gezeigten Reaktionen Lanthan verwenden. Es stellte sich allerdings heraus, daß in THF selbst unter Rückfluß keine Reaktion von *wasserfreiem* LaCl_3 mit den Dialkalimetallsalzen von BINOL wie dem Dilithiumsalz **21** und dem Dinatriumsalz **22** eintrat. Erfreulicherweise verlief die Reaktion entgegen unseren Erwartungen in Gegenwart einer geringen Menge an Wasser problemlos, und mit einem Äquivalent **21** bezogen auf LaCl_3 erhielten wir den bisher besten asymmetrischen Katalysator für Nitroaldolreaktionen (Schema 5).^[13] Obwohl $\text{NaO}i\text{Bu}$ erwartungsgemäß

Schema 5. Herstellung asymmetrischer Katalysatoren vom Typ B. Bei der für **23** angegebenen Struktur handelt es sich um einen Vorschlag zu Beginn der Untersuchungen.

durch NaOH ersetzt werden konnte, bietet sich dennoch die Verwendung von $\text{NaO}i\text{Bu}$ als Lösung in THF an, wodurch die zugesetzte Menge leichter dosiert werden kann. Mit dem so hergestellten Katalysator gelang die erste katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion^[11] (Schema 6; die Menge des Katalysators ist wegen seiner ungeklärten Struktur nicht angegeben).

Im allgemeinen werden die Seltenerdmetalle besonders im Hinblick auf ihre chemische Reaktivität als eine Gruppe von 17 Elementen mit ähnlichen Eigenschaften eingestuft. In der zuvor beschriebenen asymmetrischen Nitroaldolreaktion stellten wir jedoch deutliche Unterschiede in ihrer Reaktivität und



Schema 6. Durch Typ-B-Komplexe katalysierte asymmetrische Nitroaldolreaktionen.

Enantioselektivität fest.^[14] So reagiert Benzaldehyd **13** mit Nitromethan **16** bei Verwendung des entsprechenden Eu-Komplexes zu **28** mit 72% *ee* (91% Ausbeute), mit dem La-Komplex vom Typ B wurde **28** dagegen nur mit 37% *ee* (81% Ausbeute) erhalten (-40°C , 40 h). Die einzigartige Beziehung zwischen den Ionenradien der Seltenerdmetalle und den optischen Reinheiten der Nitroaldolprodukte ist in Abbildung 1 dargestellt.

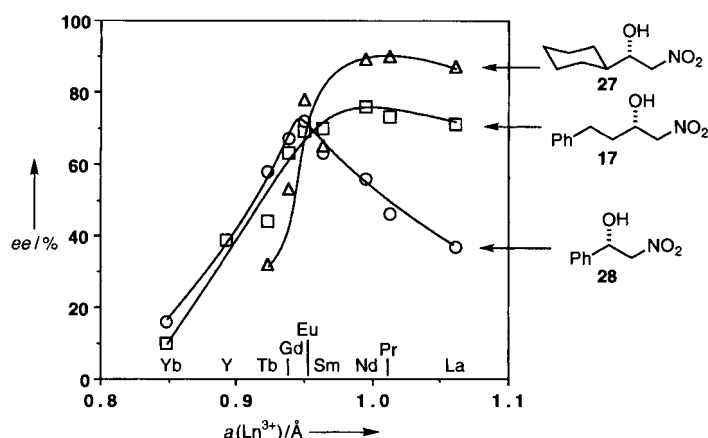


Abb. 1. Abhängigkeit der optischen Reinheit der Nitroaldolprodukte vom Ionenradius a des Seltenerdmetallkations im Katalysator.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß kleine Veränderungen der Struktur des Katalysators (ein Unterschied im Ionenradius des Seltenerdmetallkations von ca. 0.1 Å) eine drastische Änderung der optischen Reinheit der Reaktionsprodukte zur Folge hat. Zwar sind Nitroaldolreaktionen im allgemeinen Gleichgewichtsreaktionen, doch wurde in der Ln-BINOL-Komplex-katalysierten asymmetrischen Variante keinerlei Retro-Nitroaldolreaktion beobachtet.

Unser großes Interesse galt nun der Strukturaufklärung des Katalysators vom Typ B. Wir erwarteten, einen Hydroxy-Komplex wie **23** zu finden, doch ergab die Laser-Desorptions/-ionisations-Flugzeit(LDI-TOF)-massenspektrometrische Untersuchung (Abb. 2), daß ein Hetero-Dimetall-Komplex aus einem Lanthan- und drei Lithiumatomen sowie drei BINOL-Liganden vorliegt. Obwohl die Massengenauigkeit der LDI-TOF-Massenspektrometrie nur $\pm 0.1\%$ beträgt, wurde die vorgeschlagene Grundstruktur durch die Ähnlichkeit des Massenspektrums mit denen einiger anderer Seltenerdmetallkomplexe mit den für sie typischen Atommassen und Isotopenmustern stark gestützt.

Es gelang nicht, einen für die Kristallstrukturanalyse geeigneten Kristall eines Seltenerdmetallkomplexes zu erhalten. Da die schlechte Kristallisierbarkeit der Komplexe auf LiCl-Verunreinigungen aus der Katalysatorlösung zurückgeführt wurde, versuchten wir, Kristalle unter LiCl-freien Bedingungen zu erhalten. Ausgehend von den Seltenerdmetalltrichloriden einschließlich LaCl_3 , Natrium-(*R*)-binaphthyloxid **22**, NaOtBu und Wasser gelang uns erfreulicherweise die Kristallisation mehrerer Komplexe aus THF. Die Elementaranalysen wiesen auf die Zusammensetzung $\text{LnNa}_3\cdot\text{Tris}(\text{binaphthyloxid})\cdot 6\text{THF}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ hin, die durch Kristallstrukturanalyse der La-, Pr-, Nd- und Eu-Komplexe bestätigt wurde. Abbildung 3 zeigt die Kristalle sowie die Kristallstrukturen von vier Seltenerdmetall-Natrium-BINOL-Komplexen (LnSB , S = Natrium).^[15, 16] Dem-

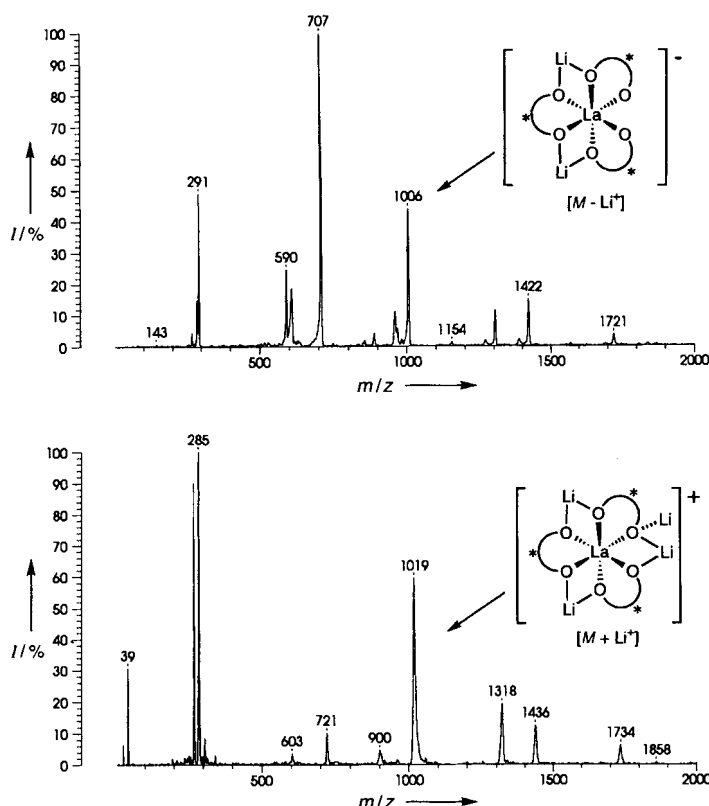
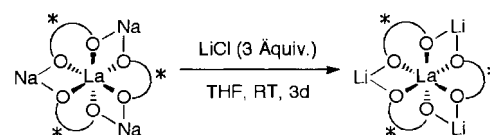


Abb. 2. Negativ- (oben) und Positiv-Ionen-LDI-TOF-Massenspektrum (unten) des La-Li-BINOL-Komplexes.

zufolge haben sie alle annähernd die gleiche Struktur und unterscheiden sich nur in den Abständen zwischen dem zentralen Seltenerdmetallatom und den dieses Zentrum umgebenden Atomen. Jeder der Seltenerdmetall-(*S*)-BINOL-Komplexe weist am Zentralmetallatom ein Chiralitätszentrum auf, so daß im Prinzip Diastereomere des (*S*)-BINOL-Komplexes auftreten können. Die aus (*S*)-BINOL hergestellten La-, Pr-, Nd- und Eu-Komplexe kommen allerdings interessanterweise nur in der Δ -Konfiguration vor, was möglicherweise auf deren höhere thermodynamische Stabilität im Vergleich zu der der Λ -Form zurückzuführen ist.

Die Massmuster in den Massenspektren aller oben erwähnten LnSB-Kristalle ähnelten denen von Ln-Li-BINOL-Komplexen, obwohl Natrium statt Lithium vorlag. Die LnSB-Komplexe reagierten basisch und katalysierten die Nitroaldolreaktion, allerdings entstanden die Reaktionsprodukte meist als Racemate. So setzten wir unsere Erwartungen auf lithiumhaltige Hetero-Dimetall-Komplexe, die wir aus LnSB und drei Äquivalenten LiCl in THF bei Raumtemperatur (3 d) herstellten (Schema 7), als effektivere asymmetrische Katalysatoren. Laut LDI-TOF-massenspektrometrischen Befunden wird unter diesen Bedingungen Natrium vollständig gegen Lithium ausgetauscht. Erfreulicherweise ergaben diese lithiumhaltigen Hetero-Dimetall-



Schema 7. Herstellung von LLB aus LSB.

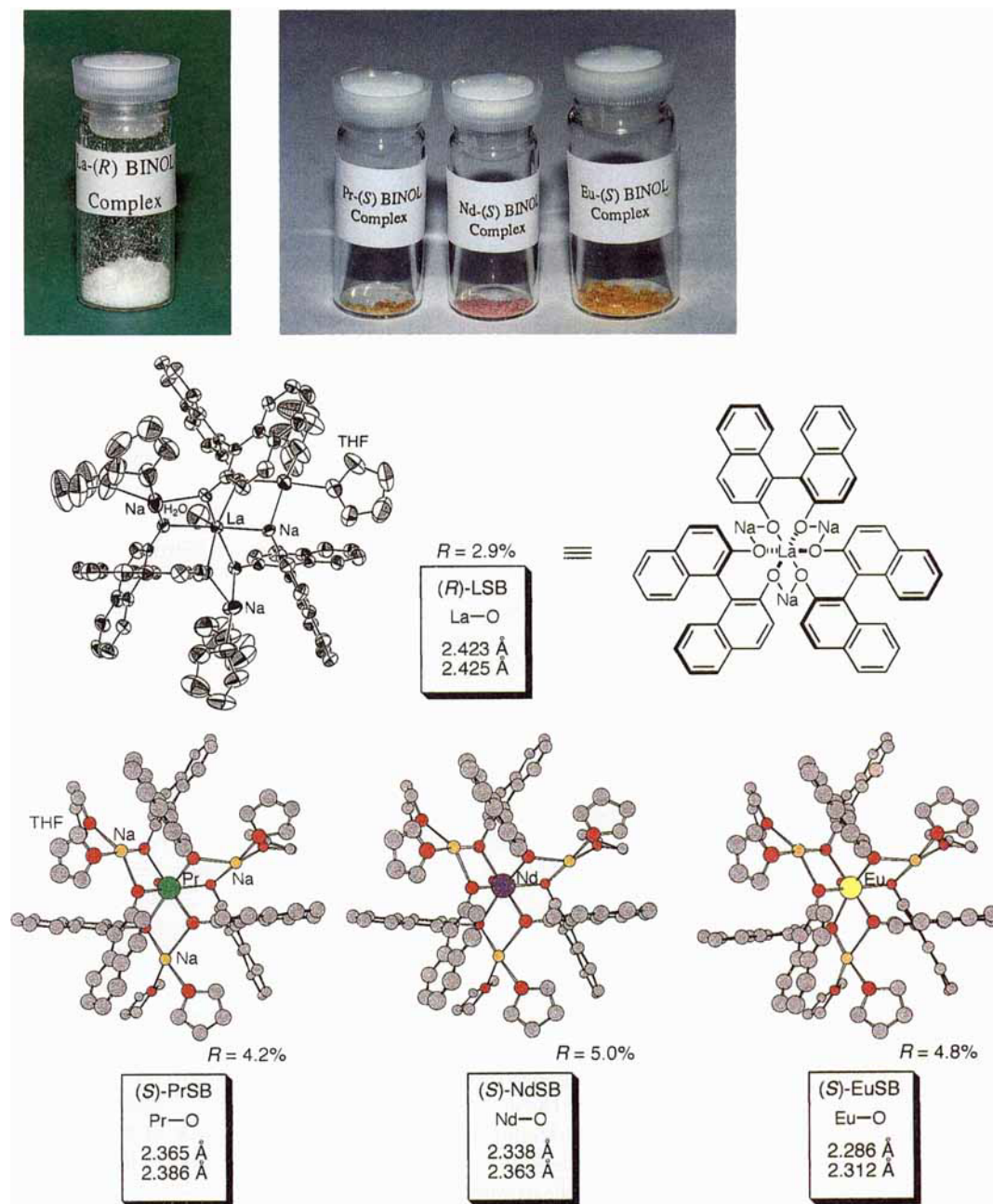
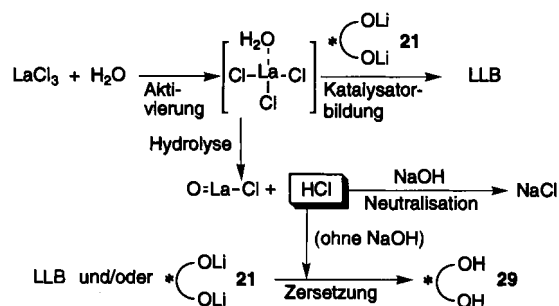


Abb. 3. Für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle von Seltenerdmetall-Natrium-BINOL-Komplexen (LnSB) (oben) und ihre Strukturen (Mitte und unten).

Katalysatoren nahezu die gleichen Ergebnisse wie die direkt aus LnCl_3 hergestellten. Die Annahme einer oligomeren Struktur des Katalysators in der Reaktionsmischung wurde durch eine schwach positive asymmetrische Verstärkung gestützt.^[13, 17] Dies legt nahe, daß der für Nitroaldolreaktionen effektive asymmetrische Katalysator der LnLi_3 -Tris(binaphthyloxid)-Komplex (LnLB) ist. Worin besteht dann aber die Aufgabe von NaOH bei der Katalysatorherstellung? Wahrscheinlich dient es als Puffer zur Neutralisation des bei der Reaktion von LaCl_3 mit H_2O entstehenden HCl. Außerdem scheint die Bildung des Katalysators durch Wasser beschleunigt zu werden (Schema 8).

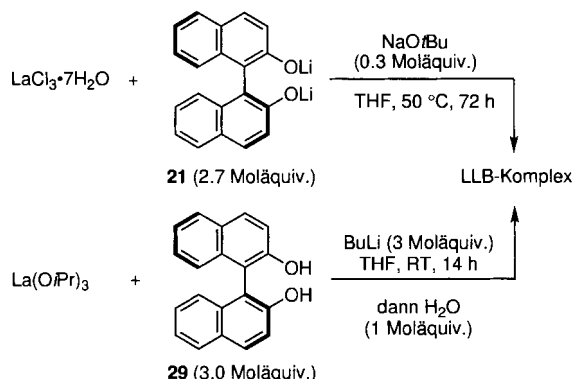
Nachdem die Struktur des LnLB-Komplexes und der Einfluß von Wasser bei der Katalysatorbildung aufgeklärt waren, versuchten wir, die Bedingungen der Herstellung des LaLi_3 -Tris(binaphthyloxid)-Komplexes (LLB) zu optimieren, und es stellte



Schema 8. Schematische Darstellung der Rolle von H_2O und NaOH bei der Bildung des optisch aktiven La-Komplexes LLB.

sich nach vielen Experimenten heraus, daß der Komplex am effizientesten durch Umsetzung von $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ mit

2.7 Moläquivalenten des Li-BINOL-Salzes **21** und 0.3 Moläquivalenten NaOtBu in THF bei 50 °C in 50 Stunden erhalten werden kann (Schema 9).^[18] Eine weitere geeignete Methode zur Herstellung von LLB ist die Umsetzung von La(OiPr)₃^[19]

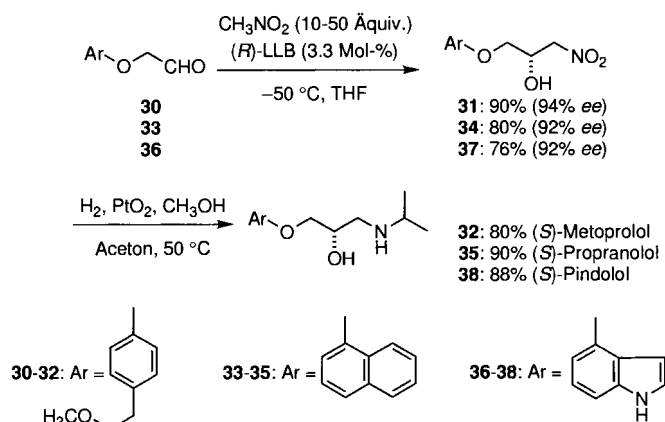


Schema 9. Effiziente Wege zur Herstellung von LLB.

zuerst mit drei Moläquivalenten BINOL in THF und anschließend mit drei Moläquivalenten BuLi bei 0 °C. Interessanterweise nahm die Aktivität des Katalysators bei Zugabe eines Äquivalentes Wasser zu.^[15] Weitere asymmetrische Hetero-Dimetall-Komplexe wie PrLB, NdLB, SmLB, EuLB, GdLB und YbLB wurden ebenfalls nach diesen beiden Methoden effizient hergestellt. Bemerkenswert ist weiterhin die Stabilität dieser Komplexe einschließlich LLB in organischen Lösungsmitteln wie THF, CH₂Cl₂ und Toluol, die geringe Mengen an Wasser enthalten, sowie ihre Unempfindlichkeit gegenüber Sauerstoff.

4. Katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktionen mit Nitromethan

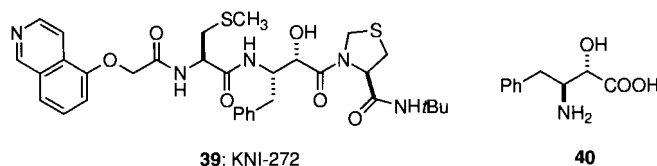
Die Nitroaldol- (Henri-) Reaktion ist eine außerordentlich effiziente Synthesemethode und wurde bei der Herstellung zahlreicher Naturstoffe und anderer nützlicher Verbindungen angewendet.^[20, 21] In frühen Untersuchungen entdeckten wir die erste allgemein anwendbare, effektive katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion, die in Gegenwart von 3.3 Mol-% LLB stattfindet (Schema 6). Als Lösungsmittel schien THF am besten geeignet zu sein. Bis zu unserer Entdeckung hatte es keine Veröffentlichungen über asymmetrische Nitroaldolreaktionen, selbst als nichtkatalytische Varianten unter Verwendung stöchiometrischer Mengen einer asymmetrischen Base, gegeben. Die Reaktionsprodukte können leicht in β -Aminoalkohole und/oder α -Hydroxycarbonylverbindungen überführt werden. Als Beispiele für eine effiziente Anwendung der LLB-katalysierten Nitroaldolreaktion sind in Schema 10 die eleganten Synthesen dreier optisch aktiver β -Blocker dargestellt.^[14, 22–24] Mit zehn Moläquivalenten Nitromethan und **36** wurde z. B. bei –50 °C in Gegenwart von 3.3 Mol-% (*R*)-LLB das Nitroaldolprodukt **37** in 76% Ausbeute und mit 92% *ee* erhalten. Die reduktive Alkylierung zu (*S*)-(-)-Pindolol **38** gelang in 88% Ausbeute durch PtO₂-katalysierte Hydrierung in Gegenwart von fünf Moläquivalenten Aceton in Methanol. Der β -Blocker **38** ist damit in nur vier Stufen aus 4-Hydroxyindol zugänglich.^[23] Inter-



Schema 10. Katalytische asymmetrische Synthesen von β -Blockern mit (*R*)-LLB als Katalysator.

essanterweise entstanden bei Verwendung von (*R*)-LLB die (*S*)-konfigurierten Nitroaldolprodukte **31**, **34** und **37**. Die Nitronate scheinen daher die Aldehyde bevorzugt auf der *Si*-Seite anzugreifen, also mit entgegengesetzter enantiofacialen Selektivität als aus den vorhergehenden Ergebnissen zu erwarten gewesen wäre (siehe auch Schema 6). Dies deutet darauf hin, daß ein Sauerstoffatom in der β -Position einen großen Einfluß auf die enantiofaciale Selektivität hat.

Darüber hinaus verliefen die diastereoselektiven, LLB-katalysierten Nitroaldolreaktionen optisch aktiver α -Aminoaldehyde mit Nitromethan hochstereoselektiv.^[25] Die entstehenden 3-Amino-2-hydroxy-1-nitro-Verbindungen sind interessante Synthesebausteine für die Herstellung von nichtnatürlichen *erythro*-Amino-2-hydroxysäuren, die als wichtige Bestandteile in mehreren biologisch aktiven Verbindungen vorkommen. Der vielversprechende HIV-Protease-Inhibitor KNI-272 **39**^[26] enthält z. B. als Untereinheit (2*S*,3*S*)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbuttersäure (*erythro*-AHPA, **40**; Schema 11). Tabelle 1 zeigt, daß die Umsetzung von *N*-Phthaloyl-L-phenylalanyl **41** (Phth = Phthaloyl) mit Nitromethan bei –40 °C in Gegenwart von (*R*)-LLB (3.3 Mol-%) nahezu als einziges Stereoisomer (2*R*,3*S*)-2-Hydroxy-4-phenyl-3-phthaloylamino-1-nitrobutan **42** in 92% Ausbeute liefert (>99:1 *erythro*-Selektivität). Die

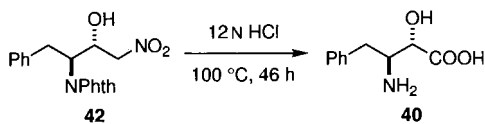


Schema 11. Der HIV-Protease-Inhibitor KNI-272 **39** und sein Bestandteil (2*S*,3*S*)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbuttersäure (*erythro*-AHPA) **40**.

Tabelle 1. Diastereoselektive LLB-katalysierte Nitroaldolreaktionen.

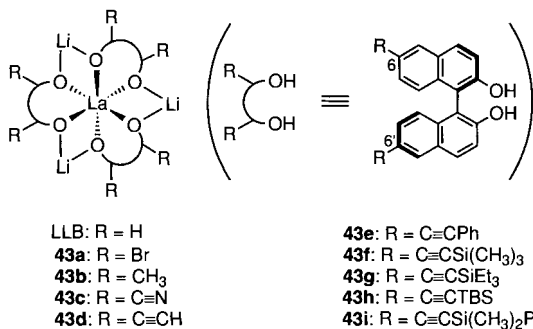
Nr.	Katalysator	Ausb. [%]	<i>erythro</i> : <i>threo</i>	<i>ee</i> (<i>erythro</i>) [%]
1	(<i>R</i>)-LLB	92	99:1	96
2	(<i>S</i>)-LLB	96	74:26	90

enantiofaciale Selektivität bezüglich der C2-Hydroxygruppe in **42** stimmte mit den zuvor in enantioselektiven, LLB-katalysierten Nitroaldolreaktionen von Aldehyden ohne β -Oxafunktion erhaltenen Ergebnissen überein. Interessanterweise war die Reaktion des (*S*)-Aldehyds **41** mit Nitromethan und (*S*)-LLB als Katalysator weniger diastereoselektiv. Das Nitroaldoladdukt **42** wurde in einer Eintopfreaktion in 80 % Ausbeute in **40** überführt (Schema 12).



Schema 12. Synthese von *erythro*-AHPA **40**.

LLB-artige Komplexe katalysieren auch diastereoselektive und enantioselektive Nitroaldolreaktionen prochiraler Verbindungen. In Vorversuchen wurden mit LLB allerdings unbefriedigende Ergebnisse sowohl bezüglich der Diastereoselektivität (*syn/anti*-Verhältnis 63:37 bis 77:23) als auch der Enantioselektivität ($< 78\%$ *ee*) erhalten.^[22] Um hohe Enantio- und Diastereoselektivität zu erzielen, konzentrierten wir uns daher auf die Herstellung eines neuartigen asymmetrischen Katalysators. Wir begannen mit der Synthese einer Reihe von Komplexen aus $\text{La}(\text{O}i\text{Pr})_3$, Butyllithium (3 Moläquiv.) und (*R*)-BINOL-Derivaten (3 Moläquiv.) mit Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und/oder Cyangruppen als Substituenten und untersuchten ihre Katalysatoreigenschaften in der Nitroaldolreaktion von Nitromethan mit Hydrozimtaldehyd **2**. Während mit von 3,3'-Dime-thyl-^[27] und von 3,3'-Bis(trimethylsilyl)-BINOL^[28] abgeleiteten Komplexen racemisches **17** und mit von 3,3'-Dihydroxy-4,4'-biphenanthryl (BIPOl)^[29] abgeleiteten Katalysatoren **17** mit nur 39 % *ee* erhalten wurden, wirkten sich Substituenten in den 6,6'-Positionen von BINOL überraschenderweise sehr positiv aus.^[30] Die ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmten Strukturen dieser Komplexe aus einem Seltenerdmetall, Lithium und 6,6'-substituiertem BINOL ähneln denen des (*R*)-LLB-Komplexes (Schema 13). Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Nitroaldolreaktion bei -40°C in THF mit 3.3 Mol-% des jeweiligen Katalysators und 10 Äquivalenten Nitromethan nach 91 h. Mit den Katalysatoren **43e–43i** wurden die Nitroaldolprodukte generell mit höherer optischer Reinheit erhalten als mit LLB.



Schema 13. Strukturmodifikation von LLB. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Tabelle 2. Katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktionen mit LLB-artigen Komplexen.

Nr.	Katalysator	Ausb. [%]	<i>ee</i> [%]
1	LLB	79	73
2	43a	80	67
3	43b	84	63
4	43c	67	55 [a]
5	43d	69	71
6	43e	74	79
7	43f	85	88
8	43g	84	85
9	43h	59	85
10	43i	54	86

[a] Es wurde 6,6'-Dicyan-BINOL mit 93 % *ee* verwendet.

Die Einführung der Substituenten in die 6,6'-Positionen von BINOL brachte einen weiteren Vorteil mit sich: Im allgemeinen ist eine katalytische asymmetrische Synthese fluorhaltiger Verbindungen verhältnismäßig schwierig.^[31] Wir fanden in Zusammenarbeit mit Iseki und Oishi (Daikin Industries, Tsukuba (Japan)), daß eine katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktion der recht unreaktiven α,α -Difluoraldehyde mit einem aus 6,6'-Bis[(triethylsilyl)ethynyl]-BINOL hergestellten Hetero-Dimetall-Katalysator möglich ist (Tabelle 3).^[32] Die (*S*)-Konfigu-

Tabelle 3. Katalytische asymmetrische Nitroaldolreaktionen von α,α -Difluoraldehyden.

Nr.	Aldehyd	R	Katalysator (Mol-%) [a]	Produkt	Ausb. [%]	<i>ee</i> [%] [b]
1	44	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂	A (20)	45	74	55
2	44	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂	B (20)	45	77	87
3	44	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂	B (5)	45	67	74
4	44	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂	C (20)	45	58	94
5	44	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂	C (5)	45	55	92
6	46	CH ₃ (CH ₂) ₆	C (5)	47	73	70
7	48	PhCH ₂ O(CH ₂) ₂	C (5)	49	52	80
8	50	<i>i</i> PrSCH ₂	C (5)	51	55	85
9	52	4-(CH ₃ OC ₂ H ₄)C ₆ H ₄ O	C (5)	53	52	77
10	54	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	C (5)	55	58	95

[a] **A** = $\text{LaLi}_3\text{-Tris}[(R)\text{-binaphthyloxyd}]$, **B** = $\text{SmLi}_3\text{-Tris}[(R)\text{-binaphthyloxyd}]$, **C** = $\text{SmLi}_3\text{-Tris}[(R)\text{-6,6'-bis}[(\text{triethylsilyl})\text{ethynyl}]\text{binaphthyloxyd}]$. [b] Die absolute Konfiguration von **45** wurde durch Kristallstrukturanalyse eines Derivats als (*S*) bestimmt.

ration des Nitroaldoladduktes **45** zeigte an, daß das Nitronat in Gegenwart von (*R*)-LLB den Difluoraldehyd bevorzugt auf der *Si*-Seite angreift. Im Unterschied dazu begünstigt dieser Katalysator bei nichtfluorierten Aldehyden im allgemeinen den *Re*-Seitenangriff. Daran, daß die Enantioseitenselektivität für α,α -Difluoraldehyde der von nichtfluorierten Aldehyden entgegengesetzt ist, der von β -Oxaldehyden aber entspricht, wird deutlich, daß das α -Fluoratom einen großen Einfluß auf die Selektivität ausübt.

Tabelle 4. Diastereoselektive und enantioselective Nitroaldolreaktionen.

$$\text{RCHO} + \text{R}'\text{CH}_2\text{NO}_2 \xrightarrow[\text{THF}]{\text{Katalysator (3.3 Mol-\%)}} \begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{R} - \text{C} - \text{C} - \text{R}' \\ | \quad | \\ \text{NO}_2 \quad \text{NO}_2 \\ \text{syn} \end{matrix} + \begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{R} - \text{C} - \text{C} - \text{R}' \\ | \quad | \\ \text{NO}_2 \quad \text{NO}_2 \\ \text{anti} \end{matrix}$$

2: R = PhCH₂CH₂ 56: R' = CH₃

65: R = CH₃(CH₂)₄ 59: R' = Et

62: R' = CH₂OH

57(syn), 58(anti): R = PhCH₂CH₂, R' = CH₃

60(syn), 61(anti): R = PhCH₂CH₂, R' = Et

63(syn), 64(anti): R = PhCH₂CH₂, R' = CH₂OH

66(syn), 67(anti): R = CH₃(CH₂)₄, R' = CH₂OH

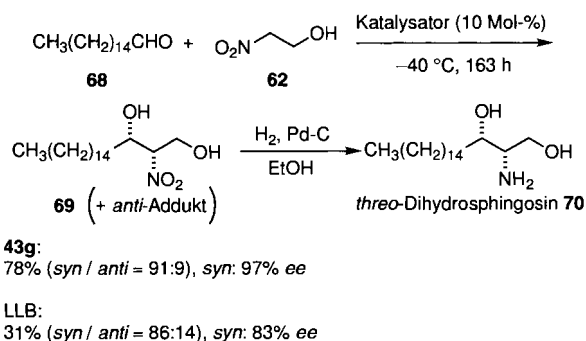
Nr.	Aldehyd	Nitroalkan	Kat.	t[h]	T[°C]	Nitroaldolprodukte		ee(syn)[%]	
						Ausb.[%]	syn:anti		
1	2	56	LLB	75	− 20	57 + 58	79	74:26	66
2	2	56	43b	75	− 20	57 + 58	80	74:26	65
3	2	56	43d	75	− 20	57 + 58	77	84:16	90
4	2	56	43f	75	− 20	57 + 58	72	85:15	92
5	2	56	43g	75	− 20	57 + 58	70	89:11	93
6	2	56	43g	115	− 40	57 + 58	21	94:6	97
7	2	59	LLB	138	− 40	60 + 61	89	85:15	87
8	2	59	43g	138	− 40	60 + 61	85	93:7	95
9	2	62	LLB	111	− 40	63 + 64	62	84:16	66
10	2	62	43g	111	− 40	63 + 64	97	92:8	97
11	65	62	LLB	93	− 40	66 + 67	79	87:13	78
12	65	62	43g	93	− 40	66 + 67	96	92:8	95

5. Diastereo- und enantioselective Nitroaldolreaktionen

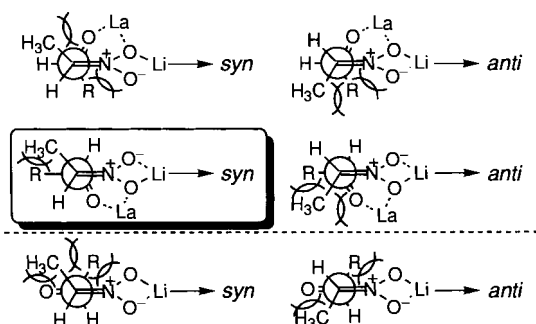
Nachdem nun effektivere asymmetrische Katalysatoren zur Verfügung standen, wendeten wir **43f** und/oder **43g** in diastereoselektiven Nitroaldolreaktionen an. Genau hundert Jahre nach der Entdeckung der Nitroaldolreaktion im Jahre 1895^[20] erhielten wir mit 3.3 Mol-% der neuen Katalysatoren in allen Fällen hohe *syn*- und Enantioselectivitäten (Tabelle 4).^[33] Die *syn*- und Enantioselectivitäten waren in allen Fällen höher als mit LLB. Besonders gaben einfache Aldehyde wie Hexanal, das keine Nachbargruppe zur Begünstigung asymmetrischer Induktion enthält, die Nitroaldolprodukte mit hoher optischer Reinheit. Da die optischen Reinheiten der als Nebenprodukte entstandenen *anti*-Addukte geringer als die der *syn*-Addukte waren, scheinen sie *nicht* durch Epimerisierung des zur Nitrogruppe α -ständigen Chiralitätszentrums entstanden zu sein. So wurden nach Versetzen der *syn*-Addukte mit Katalysatoren wie LLB und seinen Derivaten die Ausgangsverbindungen nahezu quantitativ und mit unveränderter optischer Reinheit zurückgewonnen. Anhand der Newman-Projektionen der Übergangszustände wird deutlich (Schema 14), daß die *syn*-Selektivität der Nitroaldolreaktion am besten durch die sterische Hinderung im bicyclischen Übergangszustand erklärt werden kann. Danach

sollte der Übergangszustand, der zu den *syn*-Addukten führt, begünstigt sein^[33] und der Katalysator an unterschiedlichen Positionen zugleich als Lewis-Säure und -Base fungieren. Die *anti*-Addukte scheinen mit geringeren optischen Reinheiten über den nicht-chelatkontrollierten Übergangszustand gebildet zu werden.

Eine erfolgreiche Anwendung findet die *syn*-selektive asymmetrische Nitroaldolreaktion in der Synthese des *threo*-Dihydrosphingosins **70**, das durch Inhibierung der Proteinkinase C eine Reihe von Zellreaktionen hervorruft (Schema 15).^[34]



Schema 15. Katalytische asymmetrische Synthese von *threo*-Dihydrosphingosin **70**.

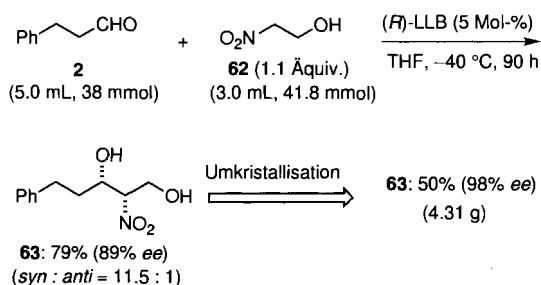


Schema 14. Vorschlag für die Übergangszustände der diastereoselektiven und der enantioselectiven Nitroaldolreaktionen.

Die Reaktion von Hexadecanal **68** mit drei Äquivalenten Nitroethanol führte mit hoher *syn*-Selektivität (91:9) zum Nitroaldolprodukt in 78% Ausbeute, wobei das *syn*-Addukt **69** mit bis zu 97% *ee* erhalten wurde. Unter ähnlichen Bedingungen verlief die LLB-katalysierte Reaktion nur langsam und lieferte die *syn*- und *anti*-Addukte im Verhältnis 86:14 in 31% Ausbeute und mit geringerer optischer Reinheit (83% *ee*). Die Hydrierung von **69** in Gegenwart von Pd (10%) auf Aktivkohle führte zu **70** in 71% Ausbeute.

Der Grund für den positiven Einfluß von 6,6'-Substituenten an BINOL ist derzeit noch unklar. Zumindest läßt sich sagen, daß durch die 6,6'-Bis[(trialkylsilyl)ethynyl]-Substituenten der

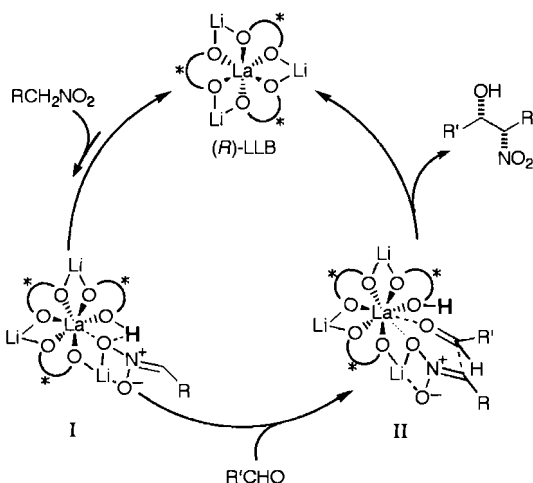
bei LLB, wenn auch nur in sehr geringem Ausmaß, auftretende unerwünschte Ligandenaustausch zwischen dem Nitroalkan und BINOL vollständig unterdrückt wird. Dieses Phänomen fiel durch folgenden Befund auf: Während im allgemeinen für eine effiziente Nitroaldolreaktion ein Überschuß an Nitroalkan benötigt wird, reicht bei Nitroethanol ungefähr ein Äquivalent aus. Der unerwünschte Ligandenaustausch ist dabei eindeutig keine Konkurrenzreaktion, so daß in diesem Fall selbst mit unmodifiziertem LLB eine hohe Diastereoselektivität und ein hoher Enantiomerenüberschuß erzielt wird (Schema 16).^[35]



Schema 16. Präparativ einfache Synthese von 63.

6. LLB-Katalysatoren der zweiten Generation

Die durch LLB oder seine Derivate katalysierten asymmetrischen Nitroaldolreaktionen benötigen für eine effiziente Umsetzung mindestens 3.3 Mol-% Katalysator und verlaufen selbst dann noch recht langsam. Welche Möglichkeiten gibt es, die erforderliche Menge an asymmetrischem Katalysator zu verringern und/oder die Reaktion zu beschleunigen? Um eine effektive Strategie zu entwickeln, ist es unumgänglich, auf den möglichen Mechanismus einzugehen (Schema 17). Zwar sollte zuerst



Schema 17. Ein möglicher Mechanismus der katalytischen asymmetrischen Nitroaldolreaktionen.

das Lithiumnitronat gebildet werden, doch erscheint es auch durchaus möglich, daß zunächst das Lanthanatom vom Aldehyd koordiniert wird. Mit unterschiedlichen Methoden gelang es nicht, das postulierte Intermediat I nachzuweisen, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, daß es wegen einer direkt benachbarten aciden OH-Gruppe nur in geringer Konzentration

vorliegt. Zur Deprotonierung setzten wir daher dem LLB-Katalysator fast ein Äquivalent Base zu. Nach vielen Versuchen stellten wir erfreulicherweise fest, daß 1 Mol-% LLB der zweiten Generation (LLB-II), das aus LLB, einem Moläquivalent Wasser und 0.9 Moläquivalenten Butyllithium hergestellt wurde, asymmetrische Nitroaldolreaktionen effizient katalysierte (Tabelle 5).^[36] Außerdem wirkte LLB-II (3.3 Mol-%) reaktionsbeschleunigend. Mit anderen Basen wie NaOtBu, KOtBu und Ca(OiPr)₂ wurden weniger befriedigende Ergebnisse erzielt.

Tabelle 5. Vergleich der Katalysatoraktivitäten von LLB und LLB der zweiten Generation (LLB-II) sowie von 43g und 43g-II.

$$\text{RCHO} + \text{R}'\text{CH}_2\text{NO}_2 \xrightarrow{\text{Katalysator}} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'$$

OH
 \parallel
 NO_2

26: R = C₆H₁₁
2: R = PhCH₂CH₂

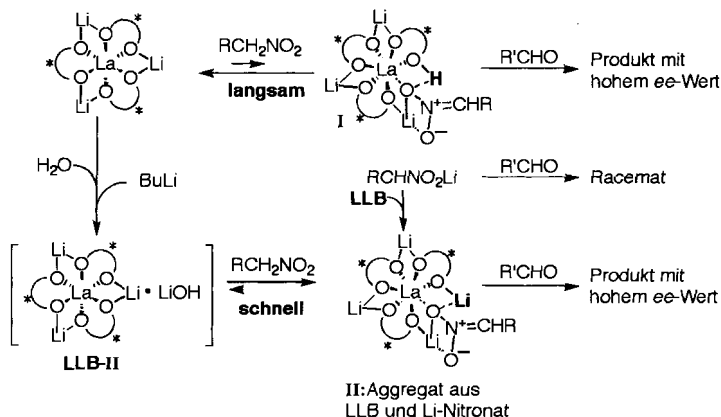
16: R' = H
56: R' = CH₃
59: R' = Et
62: R' = CH₂OH

27: R = C₆H₁₁, R' = H
57: R = PhCH₂CH₂, R' = CH₃
60: R = PhCH₂CH₂, R' = Et
63: R = PhCH₂CH₂, R' = CH₂OH

Nr.	Substrate	Kat. (Mol-%)[a]	t[h]	T[°C]	Produkt	Ausb. [%] (syn:anti)	ee(syn) [%]
1	16 + 26	LLB (1)	24	− 50	27	5,6	88
2	16 + 26	LLB-II (1)	24	− 50	27	73	89
3	16 + 26	LLB-II (3.3)	4	− 50	27	70	90
4	16 + 26	A (1)	42	− 50	27	86	51
5	56 + 2	43g (1)	113	− 30	57	25 (70/30)	62
6	56 + 2	43g-II (1)	113	− 30	57	83 (89/11)	94
7	59 + 2	43g (1)	166	− 40	60	Spuren	–
8	59 + 2	43g-II (1)	166	− 40	60	84 (95/5)	95
9	62 + 2	43g (1)	154	− 50	63	Spuren	–
10	62 + 2	43g-II (1)	154	− 50	63	76 (94/6)	96

[a] LLB-II = LLB + H₂O (1 Moläquiv.) + BuLi (0.9 Moläquiv.); A = LLB + H₂O (1 Moläquiv.) + BuLi (2 Moläquiv.); 43g-II = 43g + H₂O (1 Moläquiv.) + BuLi (0.9 Moläquiv.).

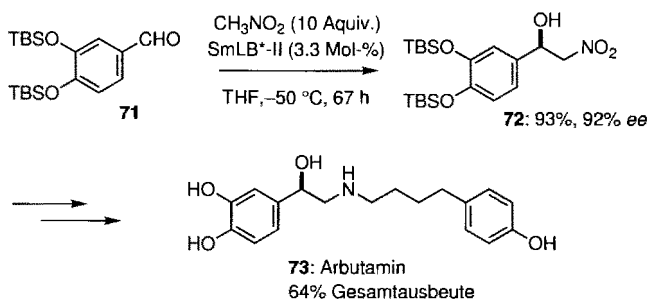
Die Struktur von LLB-II ist noch nicht eindeutig aufgeklärt; wir vermuten, daß es sich bei LLB-II um einen LLB-LiOH-Komplex handelt. Ein möglicher Mechanismus für die verbesserte asymmetrische Nitroaldolreaktion ist in Schema 18 gezeigt. Es ist auch bemerkenswert, daß die Umsetzung des aus Nitropropan und Butyllithium hergestellten Lithiumnitronats (0.9 Mol-%) mit 43g (1 Mol-%), 2 und Nitropropan 59 unter den oben genannten Bedingungen zu ganz ähnlichen Ergebnissen führte (59% Ausbeute, syn:anti = 94:6; 94% ee). Dies weist auf ein Hetero-Polymetall-Intermediat wie II hin (Schema 18). Zwar trat kein entsprechender Molekülionenpeak auf,



Schema 18. Vorgeschlagener Mechanismus der katalytischen asymmetrischen Nitroaldolreaktionen mit LLB, LLB-II oder LLB-Li-Nitronaten.

doch Fast-Atom-Bombardment(FAB)-massenspektrometrisch wurde ein Fragment des Komplexes aus LLB und Lithiumnitrat mit m/z 816 nachgewiesen. Diese Ergebnisse deuten auf interessante chemische Eigenschaften hin: auf die stabile Komplexbildung von LLB und LiOH und auf den hohen Grad der Aggregation zwischen LLB und Lithiumnitrat.

Der LnLB-Katalysator der zweiten Generation aus 6,6'-Bis-[(trimethylsilyl)ethynyl]-BINOL und Sm wurde in einer effizienten katalytischen asymmetrischen Synthese von Arbutamin **73**, einem β -Antagonisten, eingesetzt (Schema 19).^[37, 38]



Schema 19. Katalytische asymmetrische Synthese von Arbutamin **73**. SmLB*-II = SmLi₃-Tris[(R)-6,6'-bis[(trimethylsilyl)ethynyl]binaphthyl]oxid + H₂O (1.0 Moläquiv.) + BuLi (0.6 Moläquiv.).

7. Katalytische asymmetrische Hydrophosphonylierungen von Aldehyden

α -Hydroxyphosphonate fanden in den letzten Jahren wegen ihrer vielfältigen biologischen Aktivitäten^[39] und als Synthesebausteine für andere biologisch relevante α -substituierte Phosphorylverbindungen^[40] große Beachtung. Obwohl die biologische Aktivität α -substituierter Phosphorylverbindungen von ihrer absoluten Konfiguration abhängt,^[41] werden Synthesen der optisch aktiven Verbindungen erst seit kurzem eingehend untersucht.^[42] Shibuya et al. sowie Spilling et al. berichteten unabhängig voneinander über enantioselective Hydrophosphonylierungen von Aldehyden mit LLB.^[43, 44] Die Reinheit des von ihnen verwendeten LLB-Katalysators scheint allerdings recht gering gewesen zu sein. Unsere Untersuchungen zu dieser Reaktion ergaben, daß in Gegenwart von 10 Mol-% LLB die Hydrophosphonylierung von Benzaldehyd **13** und Zimt-aldehyd **85** mit 1.3 Äquivalenten Dimethylphosphit in THF bei -40°C zu den α -Hydroxyphosphonaten **74** und **86** mit 76 % ee (79 % Ausbeute) bzw. 72 % ee (78 % Ausbeute) führte.^[45] Shibuya et al. sowie Spilling et al. hatten berichtet, daß die Hydrophosphonylierung von **13** mit von ihnen selbst synthetisiertem LLB unter sonst ähnlichen Bedingungen die α -Hydroxyphosphonate mit weniger als 30 % ee lieferte.^[43, 44] Bemerkenswert ist, daß bei langsamer Zugabe des Aldehyds die Enantiomerenüberschüsse von **74** und **86** bei -40°C auf 83 % ee (73 % Ausbeute) bzw. 79 % ee (88 % Ausbeute) stiegen. Mit THF wurde die besten Resultate erzielt. Eine repräsentative Übersicht der Ergebnisse für die Reaktion bei -78°C zeigt Tabelle 6.^[45]

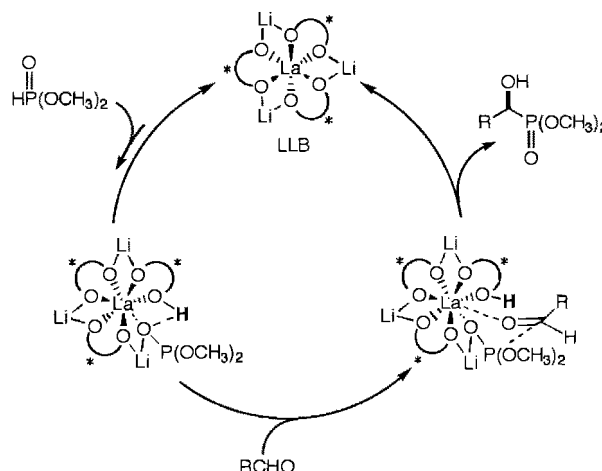
Bei den katalytischen asymmetrischen Hydrophosphonylierungen führten weder die Verwendung von 6,6'-Bis[(triethyl-

Tabelle 6. LLB-katalysierte asymmetrische Hydrophosphonylierung von Aldehyden.

$\text{RCHO} + \text{HP}(\text{OCH}_3)_2 \xrightarrow[\text{THF, } -78^{\circ}\text{C}]{(\text{R})\text{-LLB (10 Mol-\%)}} \text{R-CH(OH)-P}(\text{OCH}_3)_2$						
Nr.	Aldehyd	R	Produkt	t [h]	Ausb. [%]	ee [%]
1	13	Ph	74	8	88	79
2	75	$p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	76	12	85	36
3	77	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4$	78	8	80	63
4	79	$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	80	7	93	78
5	81	$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	82	9	83	88 [a]
6	81	$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	82	8	87	93
7	83	$p\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$	84	12	88	95 [a]
8	83	$p\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$	84	12	80	95
9	85	$(E)\text{-PhCH=CH}$	86	8	90	84
10	87	$(E)\text{-PhCH=C(CH}_3)$	88	8	94	92
11	89	$(E)\text{-CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH=CH}$	90	8	63	75
12	65	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$	91	8	88	61

[a] Der Aldehyd wurde in einer Portion zugegeben.

silyl)ethynyl]-BINOL noch LLB-Komplexe der zweiten Generation zu deutlich besseren Ergebnissen. Der Einfluß einer langsamen Aldehydzugabe auf die Enantioselectivität kann am besten wie folgt erklärt werden: Es wird angenommen, daß Hetero-Dimetall-Katalysatoren wie LLB sowohl Nucleophile als auch Elektrophile aktivieren. Bei der Hydrophosphonylierung vergleichsweise unreaktiver Aldehyde kann das aktivierte Phosphit nur mit den Aldehydmolekülen reagieren, die am Lanthanatom vorkoordiniert sind, bei reaktiven Aldehyden wie **13** und **85** reagiert dagegen möglicherweise das Li-aktivierte Phosphit in einer Konkurrenzreaktion auch mit unaktivierten Aldehydmolekülen. Die Zugabe solcher Aldehyde in einer Portion führt folglich zu einer Verringerung der Enantiomerenreinheit des Produktes. Eine langsame Zugabe ermöglicht dagegen die Vollendung des Katalysezyklus sowie die Regenerierung des Katalysators, wodurch die Aktivierung des Aldehyds begünstigt wird. Das Verhältnis von aktiviertem zu unaktiviertem Aldehyd in der Lösung wird so maximiert. Reaktive Aldehyde sollten daher zur Vermeidung der beschriebenen Nebenreaktion langsam zugegeben werden (Schema 20).



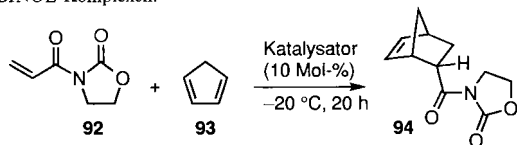
Schema 20. Vorschlag für den Katalysezyklus der asymmetrischen Hydrophosphonylierung.

8. Katalytische asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen

Katalytische asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen zogen in den letzten zwei Jahrzehnten große Aufmerksamkeit auf sich.^[46] Sind LLB-artige Komplexe als Katalysatoren für solche Prozesse geeignet? Obwohl sie multifunktionelle asymmetrische Katalysatoren mit Brønsted-basischen sowie Lewis-aciden Eigenschaften sind, entschieden wir uns, sie wie gewöhnliche asymmetrische Lewis-Säuren in einige katalytische Reaktionen einzusetzen, was zwangsläufig die Entwicklung asymmetrischer Diels-Alder-Reaktionen nach sich zog, die durch LLB-artige Komplexe katalysiert werden.^[47]

Tabelle 7 zeigt einige repräsentative Ergebnisse für die Umsetzung von **92** mit Cyclopentadien **93**. Interessant ist, daß bei Zugabe von [12]Krone-4 zur Reaktionsmischung das Addukt **94** mit viel geringerer Enantiomerenreinheit entsteht. Ein oder mehrere Lithiumkationen könnten daher eine Schlüsselrolle bei der Aktivierung des Dienophils spielen.

Tabelle 7. Katalytische asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen mit Seltenerdmetall-Li-BINOL-Komplexen.



Nr.	Lösungsm.	Kat. [a]	Ausb. [%]	endo:exo	ee [%]
1	CH ₂ Cl ₂	(R)-LLB	68	18:1	68
2	Toluol	(R)-LLB	82	15:1	63
3	Toluol	(R)-LLB*	100	36:1	86
4	Toluol	(R)-PrLB*	94	25:1	79

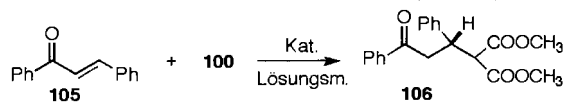
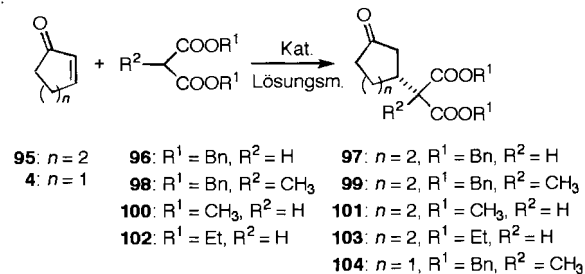
[a] LLB* = LaLi₃-Tris[(R)-6,6'-dibrombinaphthyloxid], PrLB* = PrLi₃-Tris[(R)-6,6'-dibrombinaphthyloxid].

9. LSB-katalysierte asymmetrische Michael-Additionen

Katalytische asymmetrische Michael-Additionen gehören zu den wichtigsten Synthesemethoden zum Aufbau asymmetrischer Zentren.^[48] Insbesondere 1,3-Dicarbonylverbindungen sind vielversprechende Michael-Donoren für die enantioselective C-C-Verknüpfung. Obwohl LSB (L = Lanthan, S = Natrium) in Nitroaldolreaktionen als Katalysator ineffektiv war,^[15] katalysierte es überraschenderweise die asymmetrische Michael-Addition von Malonaten an Enone effizient, und die Produkte entstanden nahezu quantitativ mit bis zu 92 % ee (Tabelle 8).^[16, 49] Im allgemeinen wurden in THF die besten Ergebnisse erhalten, wohingegen bei der LSB-katalysierten Reaktion von *trans*-Chalcon **105** mit **100** die Verwendung von Toluol essentiell für die Bildung von **106** mit hohem Enantiomerenüberschuß war. Die Untersuchung des Zentralmetalleinflusses bei der Reaktion von **105** mit **100** ergab, daß LSB der beste Katalysator für asymmetrische Michael-Additionen ist.

Woher kommt die katalytische Aktivität und worauf beruht die Enantioselectivität in LSB-katalysierten Michael-Additionen? Um die Art der Wechselwirkungen zwischen dem Enon

Tabelle 8. (R)-LnMB-katalysierte (10 Mol-%) asymmetrische Michael-Additionen.



Nr.	Enon	Michael-Donor	Produkt	Kat.	Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ausb. [%]	ee [%]
1	95	96	97	LSB	THF	0	24	97	88
2	95	96	97	LSB	THF	RT	12	98	85
3	95	96	97	LSB	Toluol	RT	12	96	82
4	95	96	97	LLB	THF	RT	12	78	2
5	95	96	97	LPB	THF	RT	12	99	48
6	95	98	99	LSB	THF	0	24	91	92
7	95	98	99	LSB	THF	RT	12	96	90
8	95	100	101	LSB	THF	RT	12	98	83
9	95	102	103	LSB	THF	RT	12	97	81
10	4	98	104	LSB	THF	-40	36	89	72
11	105	100	106	LSB	THF	-50	36	62	0
12	105	100	106	LSB	Toluol	-50	24	93	77
13	105	100	106	PrSB	Toluol	-50	24	96	56
14	105	100	106	GdSB	Toluol	-50	24	54	6

und dem asymmetrischen Katalysator aufzuklären, wurde die Komplexbildung nach Mischen von Cyclohexenon **95** mit dem asymmetrischen Dimetallkomplex ¹H-NMR-spektroskopisch anhand der chemischen Verschiebung des α-Protons von **95** verfolgt (Abb. 4). Im allgemeinen bewirken Präsodymkomplexe

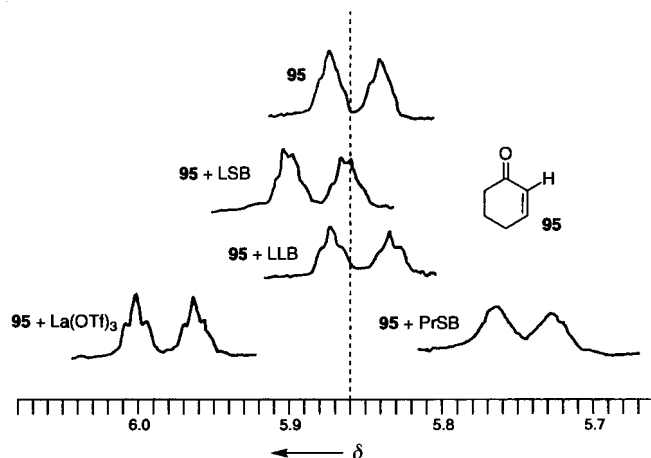
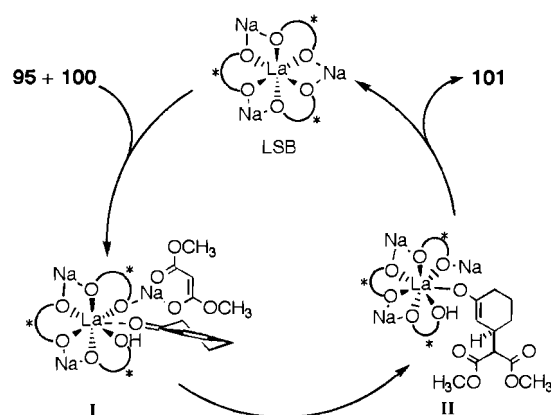


Abb. 4. Chemische Verschiebung des α-Protons von Cyclohexenon **95**.

bekanntlich eine Hochfeldverschiebung, Europiumkomplexe und gewöhnliche Lewis-Säuren wie La(OTf)₃ und Et₂AlCl dagegen eine Tieffeldverschiebung.^[50] Erfreulicherweise stellten wir bei der Komplexbildung mit LSB eine geringe Tieffeldverschiebung des α-Protons von **95** fest, während PrSB, ein mäßig effektiver asymmetrischer Katalysator für Michael-Additionen,

eine große Hochfeldverschiebung induzierte. Interessant ist bei EuSB und LLB, mit denen nur nahezu racemisches Michael-Addukt entstand, daß das ^1H -NMR-Signal des α -Protons von **95** beim Mischen der Komponenten nicht verschoben wurde. Diese NMR-Untersuchungen belegen, daß die Carbonylgruppe des Enons an das Lanthan- und/oder Präsodymatom von LnSB koordiniert, nicht jedoch an LLB und/oder EuSB. Die Veränderungen der chemischen Verschiebung traten sogar in Gegenwart von **100** auf. Die oben beschriebenen chemischen Phänomene lassen sich unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Diederwinkel der Bindung des BINOL-Liganden an das jeweilige Metallzentrum erklären.

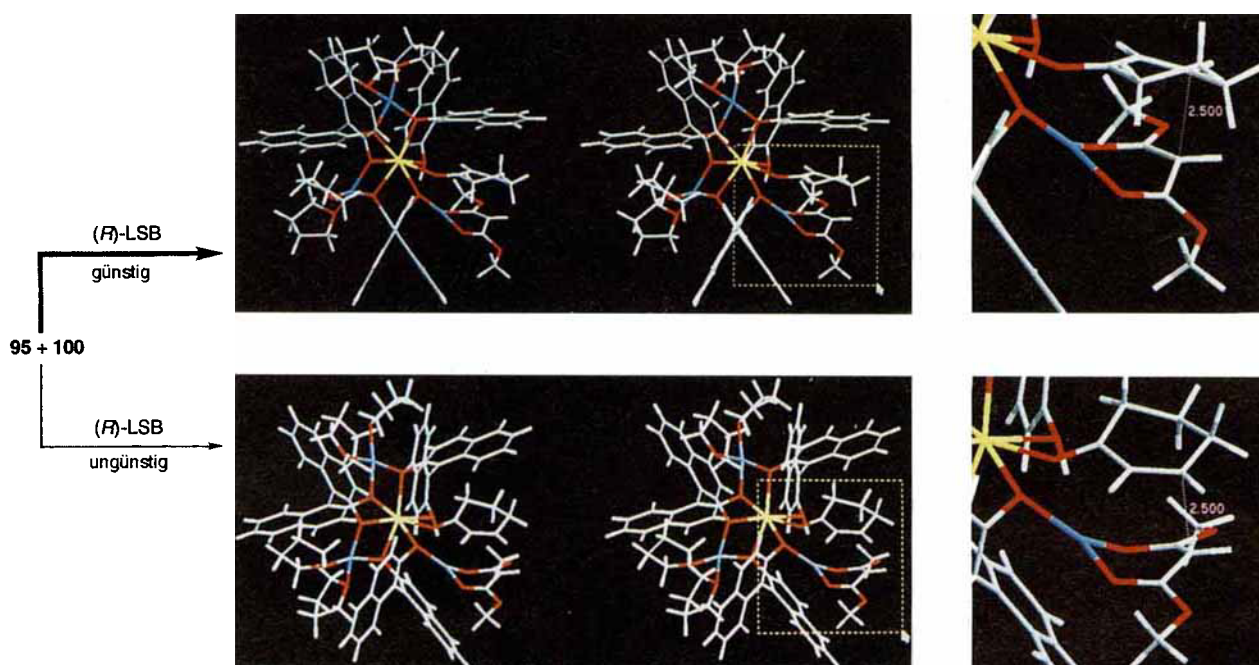
Unter Verwendung der Röntgenstrukturdaten von LnSB als Referenz wurden für den enantiodifferenzierenden Schritt Computersimulationen mit dem Universal Force Field (UFF) von Rappé durchgeführt.^[16, 51] Die Ebene des Cyclohexenonrings sollte bei der Koordination des Enons **95** an das Lanthanmetallkation annähernd parallel zum nächsten der Naphthylringe sein und so den Angriff des koordinierten Natrium-Enolats von **100** unter Bildung des Michael-Adduktes **101** erleichtern (Schema 21). UFF-Rechnungen und Konformationsanalysen für pro-(*R*)- und pro-(*S*)-Adduktmodellsysteme ergaben, daß (*R*)-LSB durch das pro-(*R*)-Addukt besser komplexiert wird als durch das pro-(*S*)-Addukt ($\Delta E = 4.9 \text{ kcal mol}^{-1}$). LSB kann also ein Intermediat wie das in Schema 21 oben gezeigte bilden, das eine hohe Enantioselektivität zur Folge hat. Die resultierenden Natrium-Enolate der optisch aktiven Michael-Addukte abstrahieren offenbar ein Proton von einer aciden OH-Gruppe und regenerieren so den LSB-Katalysator (Schema 22). Der basische LSB-Komplex fungiert also auch als Lewis-Säure, kontrolliert die Ausrichtung der Carbonylfunktion und aktiviert das Enon somit für einen Angriff. Offensichtlich ermöglicht der multifunktionelle Charakter des Komplexes die Bildung der Michael-Addukte in hoher Enantiomerenreinheit selbst bei Raumtemperatur.



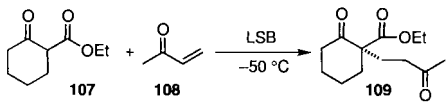
Schema 22. Vorschlag für den Katalysezyklus der LSB-katalysierten asymmetrischen Michael-Addition.

Sowohl in katalytischen asymmetrischen Michael-Additionen als auch in Nitroaldolreaktionen scheinen Enone und/oder Aldehyde das Seltenerdmetall zu koordinieren. Warum ist LSB dann ein effektiverer Katalysator für asymmetrischen Michael-Additionen, LLB hingegen für asymmetrischen Nitroaldolreaktionen? Der Grund hierfür ist zwar noch unklar, doch vermuten wir, daß geringe Unterschiede in den Bindungslängen der Chelate **I** und **II** wie auch im Bißwinkel der BINOL-Einheit als Folge der Verwendung unterschiedlicher Alkalimetalle zu diesem Effekt führen.

Als nächstes wurde LSB in einer katalytischen asymmetrischen Michael-Addition angewendet, bei der das neue asymmetrische Zentrum in dem Teil des Michael-Adduktes entsteht, der aus dem Michael-Donor stammt. So lieferte die Reaktion von **107** mit **108** mit 10 Mol-% LSB in THF das Produkt **109** mit 23% *ee*, während in Toluol 75% *ee* erhalten wurden (Tabelle 9). Bei Verringerung der Katalysatormenge auf 5 Mol-% sank der



Schema 21. Durch computergestützte UFF-Simulationen der (*R*)-LSB-katalysierten Michael-Addition von **100** an **95** erhaltene Stereobilder. Oben: Pro-(*R*)-Modell (günstig); unten: Pro-(*S*)-Modell (ungünstig). Der vergrößerte Ausschnitt der Reaktionszentren ist jeweils rechts dargestellt (gelb: Lanthan, blau: Natrium, rot: Sauerstoff, weiß: Kohlenstoff sowie Wasserstoff).

Tabelle 9. LSB-katalysierte Michael-Additionen von **107** an **108** unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen.


Nr.	Lösungsm.	Katalysatormenge [Mol-%]	<i>t</i> [h]	Ausb. [%]	<i>ee</i> [%]
1	THF	10	21	81	23
2	Toluol	10	14	97	75
3	Toluol	5	14	83	25
4 [a]	Toluol	5	22	76	89
5	CH ₂ Cl ₂	10	19	85	93
6	CH ₂ Cl ₂	5	19	89	91
7	Et ₂ O	10	14	85	71

[a] **107** wurde unter Verwendung einer Dosierpumpe langsam in 8 h zugegeben.

Enantiomerenüberschuß auf mäßige 25 % *ee*. Um diesen Abfall der Selektivität bei gleichbleibend geringer Katalysatormenge zu verhindern, untersuchten wir den Einfluß einer langsamen Zugabe von **107** und fanden wie erwartet, daß in Toluol bei Verwendung einer Dosierpumpe **109** mit hoher Enantiomerenreinheit erhalten wurde. In deutlichem Gegensatz dazu ergab die asymmetrische Michael-Addition mit 5 Mol-% LSB in CH₂Cl₂ **109** in 89 % Ausbeute und mit 91 % *ee*, ohne daß eine langsame Zugabe erforderlich war. Darüber hinaus wurde die katalytische asymmetrische Michael-Addition zu **109** nicht durch die Wahl des Seltenerdmetalls beeinflusst.^[52]

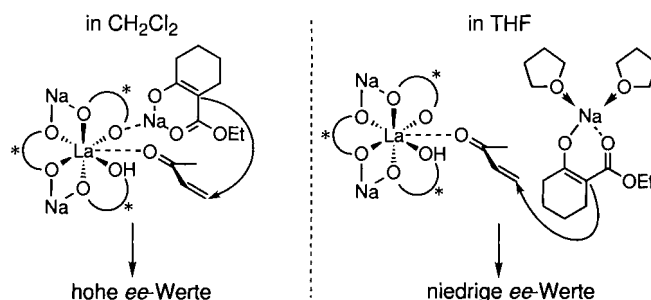
Wie aus Tabelle 10 ersichtlich, wird durch die langsame Zugabe der β -Oxoester und die Verwendung von CH₂Cl₂ als Lösungsmittel im allgemeinen ein Abfall des Enantiomerenüber-

Tabelle 10. LSB-katalysierte asymmetrische Michael-Additionen in CH₂Cl₂.

Michael-Donor	Michael-Acceptor	Produkt	Katalysatormenge [Mol-%]	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Ausb. [%]	<i>ee</i> [%]
			5	-50	19	89	91
			10	-50	12	73	91
			5	-50	20	94	74
			5	-50	16	93	83
			5	-50	16	98	89
			10	-50	18	95	62
			10	-50	17	95	75 [a]
			20	-50	18	97	84
			10	0 → RT	17	60	76
			20	0 → RT	93	69	89

[a] **118** wurde langsam in 8 h zugegeben.

schusses der Michael-Addukte effektiv vermieden. Bei Malonsäureestern werden hingegen die Addukte unabhängig vom verwendeten Lösungsmittel mit hoher Enantiomerenreinheit erhalten.^[16] Diese Ergebnisse lassen sich damit erklären, daß die *pK_a*-Werte der β -Oxoester bedeutend höher sind als die der Malonate. Die Konzentration des resultierenden Natrium-Enolats wird folglich im Fall der β -Oxoester größer sein und dieses außerdem langsamer mit einem Enon reagieren als das Natrium-Enolat eines Malonsäureesters. Vermutlich wird durch die Kombination aus schnellerer Bildung und längerer Lebensdauer der Natrium-Enolate von β -Oxoestern die Wahrscheinlichkeit erhöht, daß der Chelatkomplex unter Freisetzung des Enolats dissoziiert, wodurch die Produkte mit niedrigeren *ee*-Werten entstehen. Im weniger polaren CH₂Cl₂ würde das Enolat dagegen sogar bei β -Oxoestern Bestandteil des Gesamtkomplexes bleiben und das Produkt mit hohem *ee*-Wert gebildet werden (Schema 23). Wir nehmen weiterhin an, daß durch die langsame Zugabe der β -Oxoester auch der unerwünschte Ligandenaustausch zwischen den BINOL-Einheiten und dem Michael-Donor unterdrückt wird.



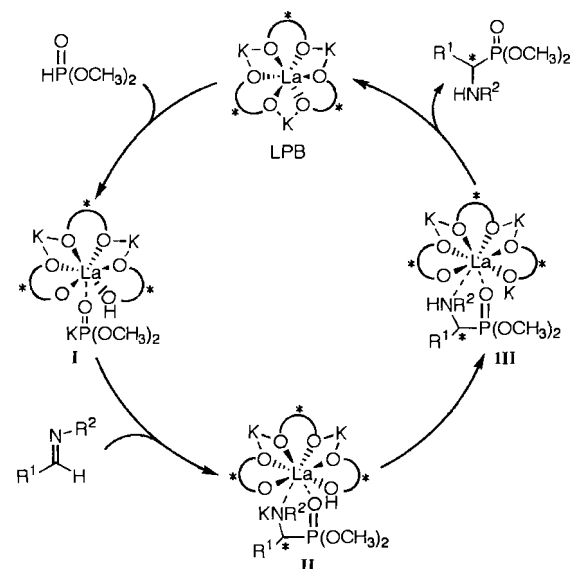
Schema 23. Vorschlag für den Mechanismus der LSB-katalysierten asymmetrischen Michael-Addition.

Bei keinem der beiden Typen katalytischer asymmetrischer Michael-Additionen waren die Ergebnisse bei Verwendung von LSB der zweiten Generation oder von LSB-artigen Katalysatoren mit 6,6'-substituiertem BINOL deutlich besser.

10. Katalytische asymmetrische Hydrophosphonylierung von Iminen mit Seltenerdmetall-Kalium-BINOL-Katalysatoren (LnPB)

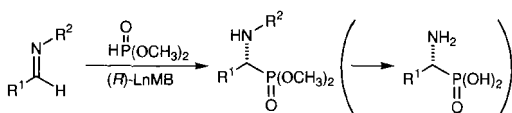
α -Aminophosphonsäuren sind interessante Verbindungen für das Design von Enzyminhibitoren. Das Konzept, tetraedrische Übergangszustände enzymkatalysierter Hydrolysen von Peptidbindungen nachzuahmen, hat zu dem erfolgreichen Design und der Synthese phosphonamidhaltiger Peptide als neue vielversprechende Klasse von Proteinase-Inhibitoren geführt.^[53] Wie im Fall der α -Hydroxyphosphonsäuren hat die absolute Konfiguration des α -Kohlenstoffatoms einen starken Einfluß auf die biologischen Eigenschaften. Zur Synthese optisch aktiver α -Aminophosphonsäuren sind einige Methoden bekannt.^[54] Uns gelang die Entwicklung der ersten katalytischen asymmetrischen Hydrophosphonylierung von Iminen mit LnK₃-Tris-(binaphthyloxid)-Komplexen (LnPB) unter Bildung optisch aktiver α -Aminophosphonate mit mäßigen bis hohen Enantiomerenüberschüssen.^[55]

Zunächst untersuchten wir die asymmetrische Hydrophosphonylierung des Imins **125** mit Dimethylphosphit und katalytischen Mengen an einem Hetero-Dimetall-Komplex. Dabei stellten wir fest, daß die Reaktionen bei 60 °C nur in Gegenwart stöchiometrischer Mengen des Komplexes möglich waren, wobei LPB und LSB effektiver als LLB waren. Mit dem Ziel, zu reaktiveren Iminen zu gelangen, untersuchten wir die Reaktion des Imins **127** unter verschiedenen Bedingungen und fanden, daß sie anders als die Reaktion von **125** bei Raumtemperatur sogar mit nur katalytischen Mengen an Hetero-Dimetall-Komplex ablief, wobei mit LPB besonders gute Ergebnisse erhalten wurden. So entstand aus **127** mit 1.5 Äquivalenten Dimethylphosphit und 10 Mol-% LPB in THF/Toluol (1/7) bei Raumtemperatur nach 96 h das N-geschützte α -Aminophosphonat **128** in 70% Ausbeute und mit 96% *ee*, und aus **129** wurde mit 5 Mol-% LPB **130** in 82% Ausbeute und mit 92% *ee* erhalten (Tabelle 11). Die im Vergleich zu der von **128** etwas schwächere Koordination des Amins **130** an das Lanthanzentrum scheint sich günstig auf den Turnover des Katalysators auszuwirken. Einige weitere Imine wurden ebenfalls effektiv in die ent-



Schema 24. Vorschlag für den Katalysezyklus der LPB-katalysierten asymmetrischen Hydrophosphonylierung.

Tabelle 11. Katalytische asymmetrische Hydrophosphonylierungen.



Nr.	Imin	R ¹	R ²	Kat. (Mol-%)	Bedin- gungen [a]	t [h]	Produkt	Ausb. [%]	ee [%]
1	125	Et	CPh ₃	LSB (100)	A	18	126	47	69
2	127	<i>i</i> Pr	CH(<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄) ₂	LSB (20)	B	18	128	25	55
3	127	<i>i</i> Pr	CH(<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄) ₂	LPB (20)	B	18	128	27	71
4	127	<i>i</i> Pr	CH(<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄) ₂	LPB (20)	C	21	128	62	91
5	127	<i>i</i> Pr	CH(<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄) ₂	LSB (20)	C	21	128	38	49
6	127	<i>i</i> Pr	CH(<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄) ₂	LLB (20)	C	21	128	46	38
7	127	<i>i</i> Pr	CH(<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄) ₂	LPB (10)	C	96	128	70	96
8	129	<i>i</i> Pr	CHPh ₂	LPB (20)	C	63	130	97	97
9	129	<i>i</i> Pr	CHPh ₂	LPB (5)	C	143	130	82	92
10	131	CH ₃	CHPh ₂	LPB (20)	C	70	132	73	75
11	133	Et	CHPh ₂	LPB (20)	C	63	134	88	94
12	135	C ₅ H ₁₁	CHPh ₂	LPB (20)	C	63	136	57	92
13	137	(<i>E</i>)-PhCHCH	CHPh ₂	GdPB (20)	D	40	138	86	66
14	139	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	PrPB (20)	C	68	140	75	66
15	139	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	LPB (20)	C	89	140	71	49
16	141	C ₁₂ H ₂₅	CHPh ₂	LPB (20)	C	84	142	50	89

[a] Alle Reaktionen wurden außer bei Nr. 7 und 8 (1.5 Äquivalente) in Gegenwart von 5 Äquiv. Dimethylphosphit durchgeführt. A: 60 °C in THF; B: Raumtemperatur, in THF; C: Raumtemperatur, in THF/Toluol (1/7); D: 50 °C, in THF/Toluol (1/7).

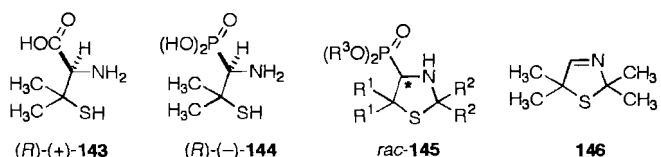
sprechenden optisch aktiven α -Aminophosphonate überführt (Tabelle 11). Beim Imin **137** wurden mit dem GdK₃-Tris-(binaphthyloxid)-Komplex (GdPB) und bei **139** mit PrPB etwas bessere Resultate erzielt.

Schema 24 zeigt den für diese katalytische asymmetrische Hydrophosphonylierung vorgeschlagenen Mechanismus. Im ersten Schritt wird Dimethylphosphit durch LPB unter Bildung von Kaliumdimethylphosphit deprotoniert. Wegen der großen Oxophilie der Seltenerdmetalle^[56] wird dieses sofort koordiniert und gibt I, das dann mit einem Imin zum optisch aktiven Kaliumsalz des α -Aminophosphonats reagiert. Aus diesem entsteht durch Protonenaustausch ein α -Aminophosphonat und

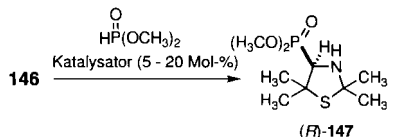
LPB, wodurch der Katalysezyklus vollendet und das gewünschte Produkt gebildet wird. Dieser Mechanismus erklärt auch, warum LPB der beste Katalysator für die katalytische asymmetrische Hydrophosphonylierung von Iminen ist. Und einmal mehr geben weder LPB-Katalysatoren der zweiten Generation noch LPB-Derivate mit modifizierten BINOL-Liganden bessere Ergebnisse.

Wir untersuchten weiterhin die Hydrophosphonylierung cyclischer Imine. Die 4-Thiazolidinylphosphonate **145**, die als N,S-geschützte Phosphonsäureanaloge von L-Penicillamin **143** angesehen werden können, sind biologisch aktive Verbindungen^[57] und wurden zuerst als Racemate durch Addition von Dialkylphosphiten an die C-N-Doppelbindung von 3-Thiazolinon wie **146** hergestellt (Schema 25).^[57, 58] Zudem wurde mit stöchiometrischen Mengen an chiralen Phosphiten versucht, 4-Thiazolidinylphosphonate diastereoselektiv herzustellen.^[59] In Zusammenarbeit mit

Martens und Gröger (Universität Oldenburg) gelang es uns, eine effiziente katalytische asymmetrische Hydrophosphonylierung cyclischer Imine zu entwickeln (Tabelle 12).^[60]



Schema 25. Struktur von L-Penicillamin **143**, seines Phosphonsäureanalogons **144** und der Synthesintermediate *rac*-**145** und **146**.

Tabelle 12. LnPB-katalysierte asymmetrische Hydrophosphonylierungen von **146**.


Nr.	Katalysator (Mol-%)	Lösungsm.	T [°C]	t [h]	Ausb. [%]	ee [%]
1	LPB (20)	THF/Toluol, 1/7	RT	144	53	61
2	LPB (20)	THF/Toluol, 1/7	50	50	55	64
3	PrPB (20)	THF/Toluol, 1/7	50	50	51	84
4	SmPB (20)	THF/Toluol, 1/7	50	40	97	93
5	GdPB (20)	THF/Toluol, 1/7	50	50	77	95
6	DyPB (20)	THF/Toluol, 1/7	50	50	76	97
7	YbPB (20)	THF/Toluol, 1/7	50	50	90	96
8	YbPB (20)	THF/Toluol, 1/7	RT	50	86	98
9	YbPB (20)	THF	50	50	52	95
10	YbPB (20)	Toluol	50	50	79	85
11	YbPB (10)	THF/Toluol, 1/7	50	40	80	95
12	YbPB (5)	THF/Toluol, 1/7	50	40	63	95

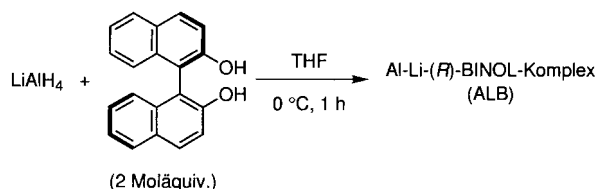
Mit 20 Mol-% LPB in THF/Toluol (1/7) nach 144 h bei Raumtemperatur wurde **147** mit nur 61 % *ee* und in einer chemischen Ausbeute von 53 % erhalten (Tabelle 12, Nr. 1). Bei 50 °C ist die Effizienz der Reaktion höher, und wir erhielten **147** in nahezu unveränderter chemischer Ausbeute und Enantioselektivität bereits nach 50 h (Nr. 2). Es wurde daher versucht, durch Aufklärung des Einflusses anderer Lanthanoidmetalle auf die Struktur des Katalysators dessen Effizienz bei 50 °C zu erhöhen. Mit Sm, Gd oder Dy gelang eine deutliche Steigerung der *ee*-Werte auf bis zu 97 % *ee* bei guten chemischen Ausbeuten (Nr. 4–6). Außerdem erhielten wir das gewünschte Phosphitaddukt (*R*)-**147** sowohl mit exzellenter Enantioselektivität (96 % *ee*) als auch chemischer Ausbeute (Nr. 7), wenn wir den (*R*)-YbPB-Komplex als Hetero-Dimetall-Katalysator verwendeten, einen Komplex, der auch bezüglich der Reaktionsgeschwindigkeit höchst effektiv war. Mit dem YbPB-Katalysator bei Raumtemperatur wurde **147** in ähnlich hoher chemischer Ausbeute (86 %) und mit hervorragenden 98 % *ee* erhalten (Nr. 8). Dies ist die höchste Enantioselektivität, die bisher bei katalytischen asymmetrischen Hydrophosphonylierungen erreicht wurde.

11. Weitere asymmetrische Hetero-Dimetall-Komplexe und ihre Anwendung in katalytischen asymmetrischen Reaktionen

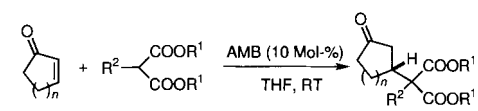
Wie zuvor diskutiert, ergaben mechanistische Untersuchungen LnMB-katalysierter Reaktionen und insbesondere LSB-katalysierter Michael-Additionen, daß LnMB sowohl als basischer Katalysator fungiert (über die OM-Einheit) als auch Lewis-aciden Charakter aufweist (am Ln-Zentrum), so daß hochenantioselektive Reaktionen ermöglicht werden. Eine Ausdehnung des „Hetero-Dimetall-Konzeptes“ auf andere Zentralmetalle als die Seltenerdmetalle könnte daher zu neuen Typen dieser Katalysatoren mit neuartigen Funktionalitäten führen.

Wir begannen mit der Entwicklung eines amphoteren asymmetrischen Katalysators, der ein Aluminium- und ein Alkalimetallatom enthält.^[61] Zur Synthese des Al-Li-BINOL-Komplexes (ALB) wurde in ersten Versuchen Diisobutylaluminium-

hydrid (1.0 M in THF) bei 0 °C in THF eine halbe Stunde mit zwei Äquivalenten (*R*)-BINOL und die entstehende Lösung bei 0 °C eine halbe Stunde mit einem Äquivalent Butyllithium (1.73 M in Hexan) umgesetzt. Der so erhaltene neue asymmetrische Katalysator (10 Mol-%) war in der Michael-Addition von Dibenzylmalonat **96** an Cyclohexanon **95** hocheffektiv: **97** entstand bei Raumtemperatur mit 98 % *ee* und in 46 % Ausbeute. Wie wir später entdeckten, konnte der gleiche Katalysator effektiver aus LiAlH₄ und zwei Äquivalenten (*R*)-BINOL hergestellt werden (Schema 26). Mit diesem Katalysator (10 Mol-%) wur-

Schema 26. Herstellung des Al-Li-(*R*)-BINOL-Komplexes (ALB).

den **97** in hoher Ausbeute mit ≥ 99 % *ee* sowie die Michael-Addukte **149**, **150**, **101** und **103** in hervorragenden Ausbeuten mit Enantiomerenüberschüssen von 91–98 % *ee* erhalten (Tabelle 13).^[62] Dies sind die bisher höchsten *ee*-Werte bei katalyti-

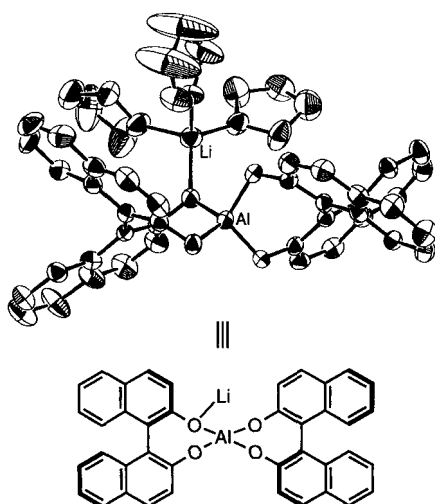
Tabelle 13. Al-M-Bis[(*R*)-binaphthyloxid]-Komplex- (AMB-) katalysierte asymmetrische Michael-Additionen.


Nr.	Enon	n	Michael-Donor	R ¹	R ²	Produkt	M	t [h]	Ausb. [%]	ee [%]
1	4	1	148	Et	CH ₃	149	Li	72	84	91
2	4	1	96	Bn	H	150	Li	60	93	91
3	95	2	96	Bn	H	97	Li	72	88	99
4	95	2	96	Bn	H	97	Na	72	50	98
5	95	2	96	Bn	H	97	K	72	43	87
6	95	2	96	Bn	H	97	Ba	6	100	84
7	95	2	100	CH ₃	H	101	Li	72	90	93
8	95	2	102	Et	H	103	Li	72	87	95

schen asymmetrischen Michael-Additionen.^[48, 62] Während LLB und LSB sich hinsichtlich ihrer katalytischen Eigenschaften in asymmetrischen Nitroaldol- und Michael-Reaktionen ergänzen,^[15, 16] sind die Al-M-(*R*)-BINOL-Komplexe (M = Li, Na, K und Ba)^[63] für katalytische asymmetrische Michael-Additionen geeigneter (Nr. 3–6).

Um diese hervorragenden Ergebnisse zu erklären, bestimmten wir die Struktur von ALB durch Röntgenstrukturanalyse (Abb. 5).^[36, 62] Das Aluminiumatom ist im Komplex tetraedrisch koordiniert; der mittlere Al-O-Abstand beträgt 1.75 Å. Der lange Li-O(1)-Abstand von 2.00 Å ist bezeichnend für den ionischen Charakter der Wechselwirkung zwischen Li⁺ und [Al(BINOL)₂][−].

Da die Elektronegativität von Lithium (1.0) kleiner ist als die von Aluminium (1.5), sollte mit einem Malonsäurederivat bevorzugt das Lithium-Enolat entstehen. Die Rolle des Alumi-

Abb. 5. Kristallstruktur von ALB [C₄₀H₂₄AlLiO₄]·3 THF.

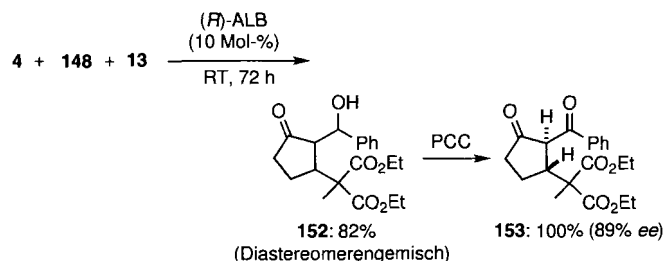
niumatoms in dieser Reaktion ist jedoch unklar. Die Wechselwirkung zwischen dem Enon und dem Aluminiumatom wurde daher ²⁷Al-NMR-spektroskopisch untersucht.^[62] Der ALB-Komplex gab ein breites Signal bei $\delta = 75$ (S₀). Bei Zugabe von drei Äquivalenten Cyclohexenon **95** traten zwei weitere Signale bei $\delta = 40$ (S₁) und 23 (S₂) auf. Unter den Bedingungen der Michael-Addition wurde das Signal S₂ stärker und war schließlich einer der Hauptpeaks. Dies ist ein deutlicher Hinweis auf eine oktaedrische Anordnung sechs magnetisch äquivalenter Liganden um das Aluminiumkation in THF-Lösung, da die neuen Signale relativ zu S₀ hochfeldverschoben sind.^[64] Diese NMR-spektroskopischen Befunde belegen eindeutig die Koordination der Carbonylgruppe der Enone an das Aluminiumzentrum. Folglich sollte der Al-Li-Bis(binaphthoxyd)-Komplex (ALB) auch als multifunktionaler asymmetrischer Hetero-Dimetall-Katalysator fungieren^[16] und effiziente Michael-Additionen sogar bei Raumtemperatur ermöglichen.

Diesen mechanistischen Betrachtungen zufolge sollte ein aus einem Malonsäurederivat gebildetes Lithium-Enolat mit einem Enon intermediär zu einem Aluminium-Enolat reagieren. Durch weitere Untersuchungen soll daher ein solches Aluminium-Enolat direkt nachgewiesen und darüber hinaus einen Weg eröffnet werden, dessen Einfluß auf die Bildung der Michael-Addukte zu erhöhen. Entsprechend der Elektronegativität von Aluminium sollte die Protonierung des Aluminium-Enolats langsamer als die der entsprechenden Lithium-, Natrium- und/oder Lanthanoid-Enolate sein. Wäre es dann möglich, ein solches Al-Enolat durch ein Elektrophil z. B. einen Aldehyd abzufangen? Wie vermutet lieferte die Reaktion von Cyclopentenon **4**, Methylmalonsäurediethylester **148** und Hydrozimtaldehyd **2** in Gegenwart von 10 Mol-% ALB das Drei-Komponenten-Kupplungsprodukt **151** als einziges Isomer mit 91 % *ee* (64 % Ausbeute; Tabelle 14). Interessanterweise wurden mit LLB, LSB und/oder einem lithiumfreien BINOL-Lanthan-komplex^[49] in dieser Drei-Komponenten-Reaktion sehr unbefriedigende Ergebnisse erhalten. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß die Lanthan-Enolate gegenüber dem aciden Proton reaktiver sind. Mit Benzaldehyd **13** statt **2** entstand das Drei-Komponenten-Kupplungsprodukt **152** in 82 % Ausbeute (Schema 27). Obwohl **152** als Diastereomergemisch anfiel,

Tabelle 14. Tandem-Michael-Aldol-Reaktionen.

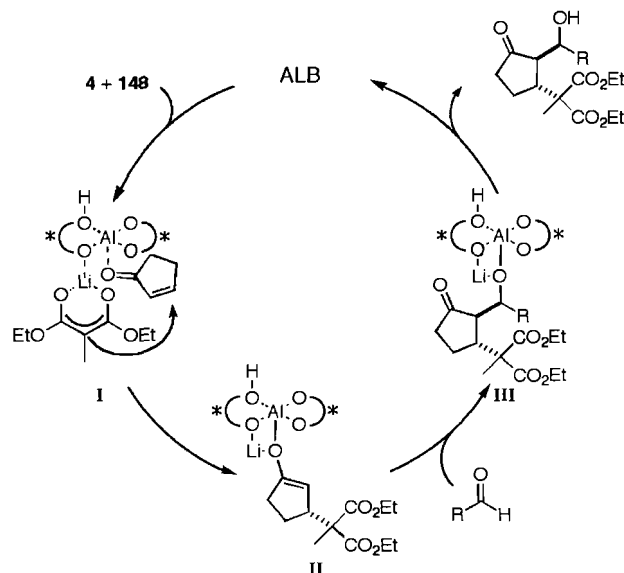
$4 + 148 + 2 \xrightarrow[\text{RT, 36 h}]{\text{Kat. (10 Mol-\%)}} (149 +) \quad \text{151}$				
Katalysator	149		151	
	Ausb. [%]	<i>ee</i> [%]	Ausb. [%]	<i>ee</i> [%]
(<i>R</i>)-ALB	7	90	64	91
(<i>R</i>)-LLB	46	3	30 [a]	–
(<i>R</i>)-LSB	73	86	Spuren	–
La-(<i>R</i>)-BINOL [b]	57	83	Spuren	–

[a] Nicht trennbares Gemisch. [b] Lithiumfrei.

Schema 27. Drei-Komponenten-Kupplung mit Benzaldehyd **13** als Elektrophil. PCC = Pyridiniumchlorochromat.

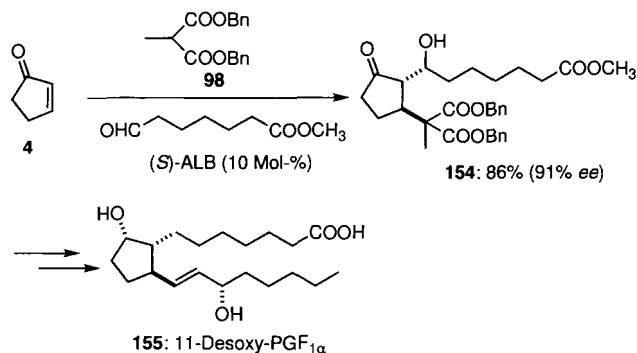
wurde das Diketon **153** durch Oxidation mit 89 % *ee* erhalten. Dies ist das erste Beispiel für eine katalytische asymmetrische Tandem-Michael-Aldol-Reaktion.

Der Reaktionsablauf der Drei-Komponenten-Kupplung kann folgendermaßen beschrieben werden (Schema 28). Die Reaktion von **148** mit ALB liefert zunächst das entsprechende Lithium-Enolat **I**, das mit dem am Aluminiumatom vorkoordinierten Cyclopentenon **4** enantioselectiv zum Aluminium-Enolat **II** reagiert. Die weitere Reaktion des Enolats **II** mit einem Aldehyd führt zum Alkoxid **III**. Zwar ist unklar, ob ein Al- oder ein Li-Alkoxid entsteht, doch abstrahiert das gebildete Alkoxid



Schema 28. Möglicher Mechanismus der ALB-katalysierten asymmetrischen Tandem-Michael-Aldol-Reaktion.

in jedem Fall ein Proton von einer aciden OH-Gruppe, so daß das Drei-Komponenten-Kupplungsprodukt unter Rückbildung von ALB und Vollendung des Katalysezyklus entsteht. Diese Tandem-Reaktion wurde erfolgreich in der katalytischen asymmetrischen Synthese von 11-Desoxy-PGF_{1 α} **155** angewendet (Schema 29).^[65]



Schema 29. Katalytische asymmetrische Synthese von 11-Desoxy-PGF_{1 α} mit einer Drei-Komponenten-Kupplung als Schlüsselschritt.

Mit dem neu entwickelten effizienten Katalysator ALB untersuchten wir als nächstes die Hydrophosphonylierung von Aldehyden, wie zuvor mit LLB beschrieben (siehe Tabelle 6).^[66] Auch ALB katalysiert die Reaktion von Aldehyden und besonders von solchen mit elektronenziehenden Substituenten zu α -Hydroxyphosphonaten effektiv (Tabelle 15). ALB und LLB ergänzen sich somit in der asymmetrischen katalytischen Hydrophosphonylierung einer großen Vielzahl von Aldehyden.

Tabelle 15. ALB-katalysierte asymmetrische Hydrophosphonylierungen von Aldehyden.

$$\text{RCHO} + \text{HP(OCH}_3)_2 \xrightarrow[\text{THF, -40 } ^\circ\text{C}]{(R)-\text{ALB (10 Mol-\%)}} \text{R-CH(OH)-P(O)(OCH}_3)_2$$

Nr.	Aldehyd	R	Produkt	t[h]	Ausb.[%]	ee[%]
1	13	Ph	74	51	95	90
2	75	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	76	40	85	71
3	77	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	78	38	80	83
4	79	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	80	92	82	86
5	81	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	82	115	88	78
6	83	<i>p</i> -(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	84	– [a]	–	–
7	85	(<i>E</i>)-PhCH=CH	86	83	85	82
8	87	(<i>E</i>)-PhCH=C(CH ₃)	88	61	47	56
9	89	(<i>E</i>)-CH ₃ (CH ₂) ₂ CH=CH	90	39	53	55
10	65	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂	91	41	95	16

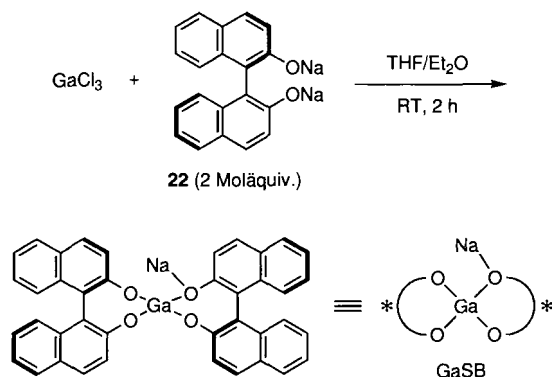
[a] Keine Reaktion.

Mit dem Ziel, andere asymmetrische Hetero-Dimetall-Katalysatoren mit vorteilhaften funktionellen Eigenschaften zu entwickeln, stellten wir solche mit B, Ga oder In als Zentralmetallkation her. Während Bor-Alkalimetall-BINOL-Komplexe die Reaktion von **95** mit **96** bei Raumtemperatur nicht katalysierten, waren der Gallium-Natrium-BINOL-Komplex (GaSB) und der Indium-Kalium-BINOL-Komplex (InPB) sehr effektiv, wobei GaSB enantioselektiver als InPB war (Tabelle 16). Der GaSB-Katalysator wurde aus GaCl₃, NaOtBu (4 Moläquiv. be-

Tabelle 16. Durch einen asymmetrischen Hetero-Dimetall-Komplex (10 Mol-%) katalysierte asymmetrische Michael-Additionen von **96** an **95**.

Nr.	M ¹	M ²	t[h]	Ausb.[%]	ee[%]
1	B	Li	17	0	–
2	B	Na	21	0	–
3	B	K	15	0	–
4	Ga	Li	43	71	49
5	Ga	Na	143	45	98
6	Ga	K	44	50	86
7	In	Li	24	77	2
8	In	Na	95	25	10
9	In	K	168	61	84

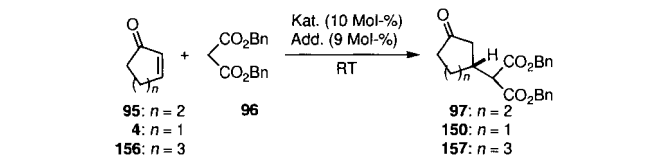
züglich GaCl₃) und (*R*)-BINOL (2 Moläquiv. bezüglich GaCl₃) in THF/Diethylether hergestellt. Die Struktur, die ein Galliumatom, ein Natriumatom und zwei Moleküle BINOL enthält, wurde durch ¹³C-NMR-Spektroskopie und LDI-TOF-Massenspektrometrie bestimmt (Schema 30). Bei der Optimierung der



Schema 30. Herstellung und Struktur des Ga-Na-Bis[(*R*)-binaphthyloxid)]-Komplexes (GaSB).

Stöchiometrie der Ausgangsverbindungen für die Herstellung des GaSB-Katalysators stellten wir wie erwartet fest, daß mit einem Überschuß an NaOtBu von fast einem Mol die optische Reinheit des Michael-Adduktes nicht verringert, aber die Reaktivität des Katalysators erhöht wurde. So benötigte die asymmetrische Michael-Addition von **96** an **95** unter Bildung von **97** in Gegenwart von 10 Mol-% GaSB bei Raumtemperatur 143 h (98% ee, 45% Ausbeute) und mit 10 Mol-% GaSB und 9 Mol-% NaOtBu bei Raumtemperatur nur 21 h (98% ee, 87% Ausbeute; Tabelle 17). Die Zugabe von Natriumdibenzylmalonat (9 Mol-%) statt NaOtBu gab fast identische Ergebnisse (96% ee, quantitative Ausbeute). Ebenso verlief die asymmetrische Michael-Addition von **96** an Cyclopentenon **4** in Gegenwart von 10 Mol-% GaSB und 9 Mol-% NaOtBu glatt zu **150** mit 98% ee und in 96% Ausbeute (Raumtemperatur, 22 h). Außerdem wurde zum ersten Mal eine effiziente katalytische asymmetrische Synthese von **157** durchgeführt (>99% ee, 79% Ausbeute). Abbildung 6 zeigt die typischen zeitlichen Verläufe der Michael-Addition von **96** an **95** in Gegenwart von GaSB, von

Tabelle 17. Steigerung der Effizienz des Ga- oder Al-Katalysators für asymmetrische Michael-Additionen durch Zusätze.



Nr.	Enon	Katalysator	Zusatz [a]	t [h]	Ausb. [%]	ee [%]
1	95	GaSB	–	143	45	98
2	95	GaSB	A	21	87	98
3	95	GaSB	A [b]	6	81	84
4	95	GaSB	A [c]	6	91	60
5	95	GaSB	C	21	quant.	96
6	4	GaSB	–	72	32	89
7	4	GaSB	A	22	96	98
8	156	GaSB	–	73	Spuren	–
9	156	GaSB	A	73	79	>99
10	95	ALB	–	72	88	99
11	95	ALB	B	12	quant.	97
12	95	ALB	C	24	99	98
13	156	ALB	–	72	34	97
14	156	ALB	C	72	83	96

[a] A: NaOrBu; B: LiN(SiMe₃)₂; C: Natriummalonat. [b] 2 Moläquiv. NaOrBu. [c] 3 Moläquiv. NaOrBu.

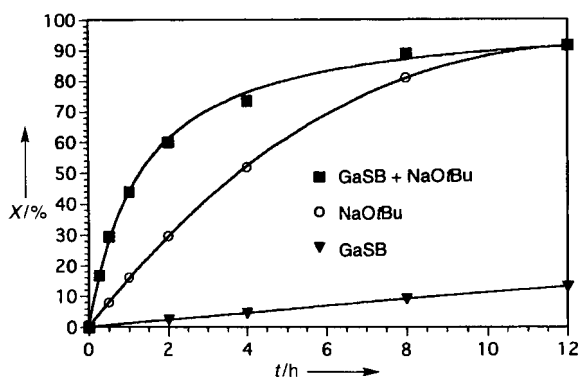


Abb. 6. Typische zeitliche Verläufe von asymmetrischen Michael-Additionen von Dibenzylmalonat **96** an Cyclohexenon **95** (je 392 mM) in THF in Gegenwart von 10 Mol-% Katalysator bei 24 °C. X = Umsatz.

GaSB und NaOrBu sowie von NaOrBu. Die Reaktion war kinetisch kontrolliert, da bei der Umsetzung von racemischem **97** mit GaSB oder GaSB und NaOrBu nur racemisches **97** entstand. Die GaSB- oder GaSB/NaOrBu-katalysierten Reaktionen waren bis zu einem Umsatz von 70% zweiter Ordnung (linearer Korrelationskoeffizient $r > 0.998$). Die berechneten Geschwindigkeitskonstanten der GaSB-katalysierten und der GaSB/NaOrBu-katalysierten Reaktion betrugen $k_{\text{GaSB}} = 0.031 \text{ M}^{-1} \text{ h}^{-1}$ bzw. $k_{\text{GaSB/NaOrBu}} = 1.78 \text{ M}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (Abb. 7). Wie erwartet liefert die Reaktion von **95** mit **96** in Gegenwart von 10 Mol-% Natriumdibenzylmalonat bei Raumtemperatur nach 12 h racemisches **97** in 91% Ausbeute. Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß Natriumdibenzylmalonat schneller an GaSB koordiniert wird als daß es mit dem Enon reagiert (wie es mit LLB der Fall ist), weshalb das Michael-Addukt mit hohem Enantiomerenüberschuß entsteht. Im Reaktionsmedium sollte dementsprechend freies Natriumdibenzylmalonat vermieden werden. Das Malonatanion wird dann ähnlich enantioselektiv wie mit GaSB allein auf Cyclohexenon übertragen. Demnach scheint Cyclohexenon unter den genannten Bedingungen eben-

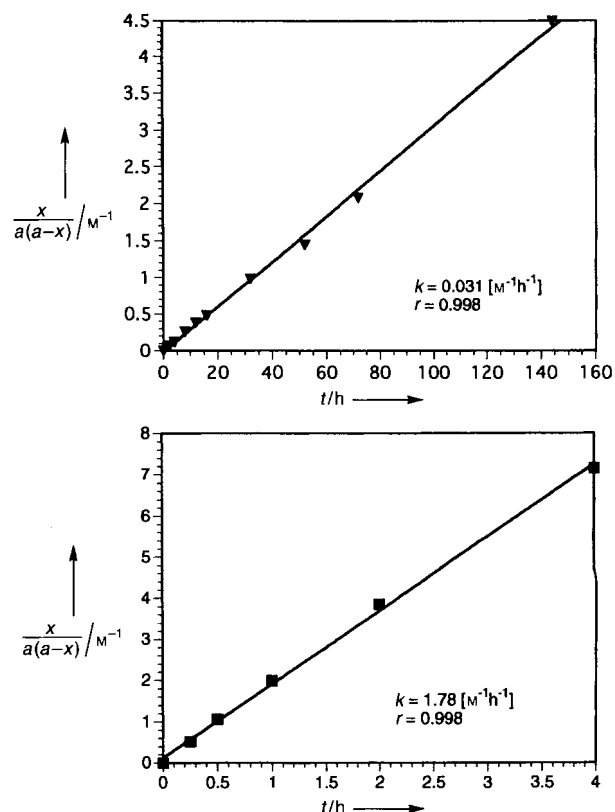


Abb. 7. Kinetische Untersuchung der GaSB- (oben) und der GaSB/NaOrBu-katalysierten asymmetrischen Michael-Addition von **96** an **95** (unten). a = Anfangskonzentration von **95** oder **96**, x = Konzentration von **97**.

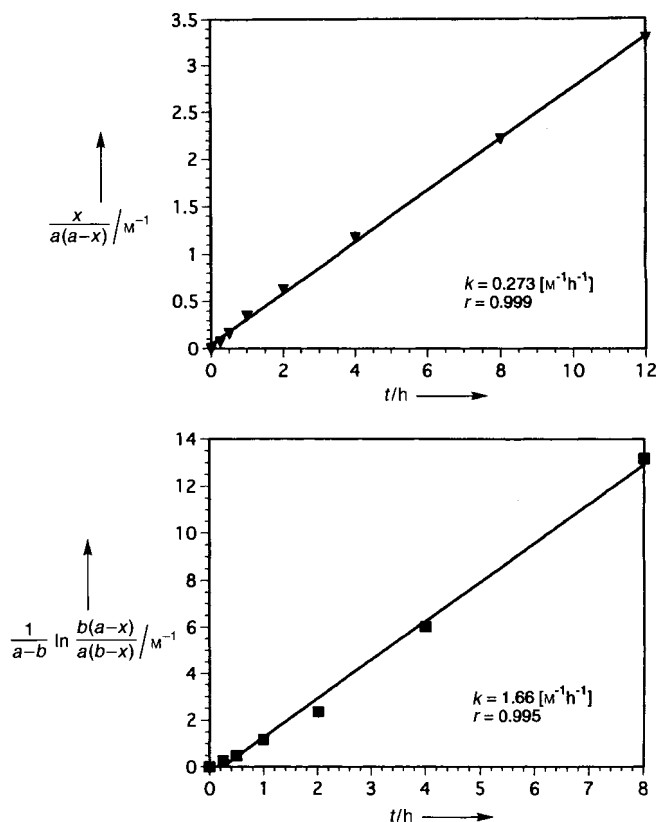
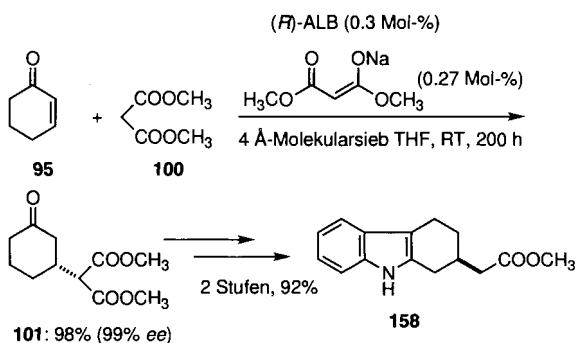


Abb. 8. Kinetische Untersuchung der ALB- (oben) und der ALB/Na-Malonat-katalysierten asymmetrischen Michael-Addition von **96** an **95** (unten). a = Anfangskonzentration von **95** oder **96** bzw. von **95** (0.444 M), b = Anfangskonzentration von **96** (0.484 M), x = Konzentration von **97**.

falls das Ga-Atom zu koordinieren.^[62, 67] Der Vorteil dieser Art der Aktivierung wurde auch bei ALB-katalysierten asymmetrischen Michael-Additionen deutlich (Tabelle 17, Nr. 10–14). ALB- und ALB/Na-Malonat-katalysierte Reaktionen sind ebenso zweiter Ordnung ($r > 0.995$). Die berechneten Geschwindigkeitskonstanten der ALB-katalysierten und der ALB/Na-Malonat-katalysierten Reaktion betrugen $k_{\text{ALB}} = 0.273 \text{ M}^{-1} \text{ h}^{-1}$ bzw. $k_{\text{ALB/Na-Malonat}} = 1.66 \text{ M}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (Abb. 8).

Diese Strategie ermöglichte die effiziente Katalyse asymmetrischer Michael-Additionen mit nur 0.3 Mol-% ALB (Schema 31). Das Michael-Addukt **101** (99% ee) wurde nach Fischer in die tricyclische Verbindung **158** in 92% Gesamtausbeute überführt. Derartige tricyclische Verbindungen sind attraktive Intermediate bei katalytischen asymmetrischen Synthesen von Indolalkaloiden.^[68]



Schema 31. Synthese des Indols **158** mit einer ALB/Natriummalonat-katalysierten Michael-Addition als Schlüsselschritt.

12. Zusammenfassung und Ausblick

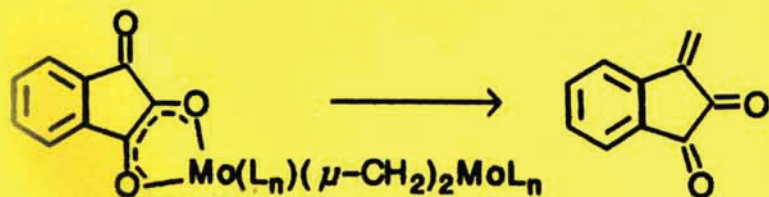
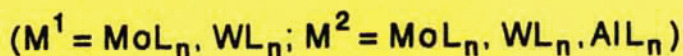
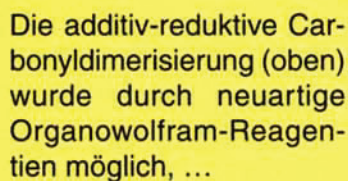
Die von uns entwickelten konzeptionell neuartigen asymmetrischen Hetero-Dimetall-Katalysatoren wie LnMB, AMB und GaMB fungieren sowohl als Brønsted-Basen als auch als Lewis-Säuren und ermöglichen so die enzymanaloge, effiziente Katalyse unterschiedlicher asymmetrischer Reaktionen, die nun auf industrielle Anwendungen hin untersucht werden. Durch die erfolgreiche Entwicklung des Prinzips der Hetero-Dimetall-Katalyse wurde ein neues Gebiet der asymmetrischen Katalyse erschlossen, aus dem sich viele Anwendungen ergeben werden. Wir erhielten in ersten Versuchen sehr gute Ergebnisse in katalytischen asymmetrischen Varianten der Aldolreaktion,^[69] der Epoxidierung α,β -ungesättigter Ketone^[70] und der Öffnung von Epoxiden.^[71] Die bis jetzt entdeckten asymmetrischen Hetero-Dimetall-Komplexe lassen sich nur in Reaktionen nutzen, die in Gegenwart einer Base stattfinden. Ist es möglich, auch nichtbasische Komplexe dieses Typs zu entwickeln, die eine große Bandbreite von Reaktionen enantioselektiv katalysieren? Solche katalytische Varianten von Reaktionen, zu denen z. B. die Aktivierung olefinischer Doppelbindungen für eine nucleophile Addition zählt, würden den Nutzen der Hetero-Dimetall-Katalyse deutlich erweitern. Darüber hinaus kann das Konzept vielleicht auch auf die Homo-Dimetall-Katalyse ausgedehnt werden. Die Entwicklung einer Vielzahl oligomerer asymmetrischer Komplexe könnte durch die positive Kooperation zweier identischer Metallzentren zu vielen konzeptionell neuartigen asymmetrischen Reaktionen führen.

Die in dieser Übersicht zusammengestellten Forschungsergebnisse wurden nur durch das Engagement, den Enthusiasmus und die Kreativität unserer zahlreichen Mitarbeiter erzielt, deren Namen in den hier zitierten Veröffentlichungen aus unserer Arbeitsgruppe aufgeführt sind.

Eingegangen am 23. Dezember 1996 [A 199]
Übersetzt von Dipl.-Chem. Burkhard Wiese, Heidelberg

- [1] Siehe unter anderem: „Asymmetrische Synthese“: a) *Advances in Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: A. Hassner), JAI, Greenwich, **1995**; b) R. E. Gawley, J. Aubé in *Principles of Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: J. E. Baldwin, P. D. Magnus), Pergamon, Oxford, **1996**; siehe auch Lit. [3]; „Flüssigkristalle“: c) K. Sharp, M. A. Handschy, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1988**, 165, 439–509.
- [2] a) A. Tramontano, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Science* **1986**, 234, 1566–1570; b) R. A. Lerner, S. J. Benkovic, P. G. Schultz, *ibid.* **1991**, 252, 659–667; c) H. Kondo in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 4 (Hrsg.: Y. Murakami), Elsevier, Oxford, **1996**, S. 527–547.
- [3] a) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: W. A. Herrmann, B. Cornils), VCH, Weinheim, **1996**; b) R. Noyori in *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; c) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1994**; d) *Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: B. Bosnich), Martinus Nijhoff, Dordrecht, **1986**; e) *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1985**.
- [4] a) D. J. Cram, G. D. Y. Sogah, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 625–628; b) S. Colonna, A. Re, H. Wynberg, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1981**, 547–552; c) U.-H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 446–447.
- [5] H. Steinhagen, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2489–2492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2339–2342.
- [6] N. Sträter, W. N. Lipscomb, T. Klabunde, B. Krebs, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2158–2190; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2024–2055.
- [7] M. L. Bender, R. J. Bergeron, M. Komiyama, *The Bioorganic Chemistry of Enzymatic Catalysis*, Wiley, New York, **1984**.
- [8] H. Sasai, Y. Kirio, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5306–5308.
- [9] *Lange's Handbook of Chemistry* (Hrsg.: J. A. Dean), McGraw-Hill, New York, **1972**.
- [10] Übersichtsartikel über Seltenerdelemente in der organischen Synthese: a) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29–68; b) H. B. Kagan, J. L. Namy, *Tetrahedron* **1986**, 42, 6573–6614; c) T. Imamoto, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1988**, 46, 540; d) J. R. Long, *Aldrichimica Acta* **1985**, 18, 87.
- [11] H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4418–4420.
- [12] A. K. Beck, B. Bastani, D. A. Plattner, W. Petter, D. Seebach, H. Braunschweiger, P. Gysi, L. L. Vecchia, *Chimia* **1991**, 45, 238–244.
- [13] H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 851–854.
- [14] H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, S. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2657–2660.
- [15] H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, K. Tanaka, T. Date, K. Okamura, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10372–10373.
- [16] H. Sasai, T. Arai, Y. Satow, K. N. Houk, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6194–6198.
- [17] a) C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2353–2357; b) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49–69; c) M. Terada, K. Mikami, T. Nakai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1623–1624.
- [18] H. Sasai, S. Watanabe, M. Shibasaki, *Enantiomer* **1997**, 2, 267–271.
- [19] Bezogen von Kojundo Chemical Laboratory Co. Ltd., 5-1-28 Chiyoda, Sakado-shi, Saitama 350-02 (Japan); Telefax: Int. + 492/84-1351.
- [20] L. Henry, C. R. Hebd, *Seances Acad. Sci.* **1895**, 120, 1265.
- [21] Wichtige Veröffentlichungen: a) D. Seebach, E. W. Colvin, F. Lehr, T. Weller, *Chimia* **1979**, 33, 1–18; b) G. Rosini in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 321–340.
- [22] H. Sasai, N. Itoh, T. Suzuki, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 855–858.
- [23] H. Sasai, Y. M. A. Yamada, T. Suzuki, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **1994**, 50, 12313–12318.
- [24] H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, 9, 421–426.
- [25] H. Sasai, W.-S. Kim, T. Suzuki, M. Shibasaki, M. Mitsuda, J. Hasegawa, T. Ohashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6123–6126.
- [26] a) T. Mimoto, J. Imai, S. Kisanuki, H. Enomoto, N. Hattori, K. Akaji, Y. Kiso, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 2251–2253; b) S. Kageyama, T. Mitsuto, Y. Murakawa, M. Nomizu, H. Ford, Jr., T. Shirasaka, S. Gulnik, J. Erickson, K. Takada, H. Hayashi, S. Broder, Y. Kiso, H. Mitsuya, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, 37, 810–817.

- [27] D. S. Lingfelter, R. C. Hegelson, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 393–406.
- [28] K. Maruoka, T. Itoh, Y. Araki, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2975–2976.
- [29] K. Yamamoto, K. Noda, Y. Okamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1065–1066.
- [30] Ein 6,6'-substituiertes BINOL-Derivat wurde unabhängig von uns in asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen verwendet: M. Terada, Y. Motoyama, K. Mikami, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6693–6696.
- [31] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363–1409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320–1367.
- [32] K. Iseki, S. Oishi, H. Sasai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9081–9084.
- [33] H. Sasai, T. Tokunaga, S. Watanabe, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388–7389.
- [34] G. K. Schwartz, J. Jiang, D. Kelsen, A. P. Albino, *J. Natl. Cancer Inst.* **1993**, *85*, 402–407.
- [35] H. Sasai, S. Watanabe, T. Suzuki, M. Shibasaki, *Org. Synth.*, eingereicht.
- [36] T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368–1372.
- [37] a) M. Young, W. Pan, J. Wiesner, D. Bullough, G. Browne, G. Balow, S. Potter, K. Metzner, K. Mullane, *Drug Dev. Res.* **1994**, *32*, 19–28; b) H. K. Hammond, M. D. McKirnan, *J. Am. Coll. Cardiol.* **1994**, *23*, 475–482.
- [38] E. Takaoka, N. Yoshikawa, Y. M. A. Yamada, H. Sasai, M. Shibasaki, *Heterocycles* **1997**, *43*, im Druck.
- [39] a) D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5587–5590; b) *ibid.* **1990**, *31*, 5591–5594; c) J. A. Sikorski, M. J. Miller, D. S. Bracciolino, D. G. Cleary, S. D. Corey, J. L. Font, K. J. Gruys, C. Y. Han, K. C. Lin, P. D. Pansegrau, J. E. Ream, D. Schnur, A. Shah, M. C. Walker, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *76*, 375–378; d) K.-H. Budt, L. Jian-Qi, A. Peyman, D. Ruppert, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6625–6628; e) M. L. Moore, G. B. Dreyer, *Perspect. Drug Discovery Des.* **1993**, *1*, 85–108.
- [40] a) F. Hammerschmidt, H. Völlenkle, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 577–583; b) T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 377–378; c) P. G. Baraldi, M. Guarnieri, F. Moroder, G. P. Pollini, D. Simoni, *Synthesis* **1982**, 653–654; d) L. Maier, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *76*, 379–382; e) E. Öhler, S. Kotzinger, *Synthesis* **1993**, 497–502; f) P. Kafarski, B. Lejczak, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193–215.
- [41] a) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiragi, K. Wakisaka, S. Haga, H. Sugi, K. Tanigawa, Y. Suzuki, K. Fukawa, O. Irino, O. Saita, S. Yamabe, *Heterocycles* **1981**, *16*, 1205–1242; b) F. R. Atherton, M. J. Hall, C. H. Hassall, R. W. Lambert, W. J. Lloyd, P. S. Ringrose, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *15*, 696–705; c) J. G. Allen, F. R. Atherton, M. J. Hall, C. H. Hassall, S. W. Holmes, R. W. Lambert, L. J. Nisbet, P. S. Ringrose, *ibid.* **1979**, *15*, 684–695.
- [42] a) N. J. Gordon, S. A. Evans, Jr., *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *75*, 47–50; b) Y. F. Li, F. Hammerschmidt, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 109–120; c) H. Wynberg, A. A. Smaardijk, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5899–5900; d) V. Sum, A. J. Davies, T. P. Kee, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1771–1773; e) J. Jacques, M. Leclercq, M. J. Brienne, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1727–1733; f) A. Heisler, C. Rabiller, R. Douillard, N. Goalou, G. Hägele, F. Levayer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 959–960; g) M. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.* **1990**, 251–255; h) N. J. Gordon, S. A. Evans, Jr., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5293–5294; i) T. Gajda, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1965–1972; j) C. D. Spilling, V. J. Blazis, K. J. Koeller, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 931–940; k) S. Shibuya, T. Yokomatsu, T. Yamaguchi, *Synlett* **1995**, 1035–1036.
- [43] T. Yokomatsu, T. Yamagishi, S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1783–1784.
- [44] N. P. Rath, C. D. Spilling, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 227–230.
- [45] H. Sasai, M. Bougauchi, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2717–2720.
- [46] a) S. Hashimoto, N. Komesima, K. Koga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 437–438; b) K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5340–5345; c) E. J. Corey, T.-P. Loh, *ibid.* **1991**, *113*, 8966–8967; d) S. Kobayashi, H. Ishitani, *ibid.* **1994**, *116*, 4083–4084; e) K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *ibid.* **1994**, *116*, 2812–2820; f) K. Ishihara, H. Yamamoto, *ibid.* **1994**, *116*, 1561–1562; g) H. Yamamoto, K. Maruoka, K. Furuta in *Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions* (Hrsg.: D. Schinzer), Kluwer, Dordrecht, **1989**, S. 281–294.
- [47] T. Morita, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [48] a) R. Helder, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4057–4060; b) K. Hermann, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2238–2244; c) D. J. Cram, G. D. Y. Sogah, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 625–627; d) H. Brunner, B. Hammer, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 305–306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 312–313; e) A. Sera, K. Takagi, H. Katayama, H. Yamada, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1157–1161; f) Y. Tamai, A. Kamifuku, E. Koshiishi, S. Miyano, *Chem. Lett.* **1995**, 957–958; g) G. Desimoni, G. Dusi, G. Faita, P. Quadrelli, P. Righetti, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4131–4144; h) S. Aoki, S. Sasaki, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7229–7230; i) M. Sawamura, H. Hamashima, H. Shinoto, Y. Ito, *ibid.* **1995**, *36*, 6479–6482, zit. Lit.; j) M. Takasu, H. Wakabayashi, K. Furuta, H. Yamamoto, *ibid.* **1988**, *29*, 6943–6946; k) S. Aoki, S. Sasaki, K. Koga, *Heterocycles* **1992**, *33*, 493–495; l) M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hiram, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1243–1245; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1176–1178; m) M. Yamaguchi, T. Shiraishi, Y. Igarashi, M. Hiram, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8233–8236; n) A. Kawara, T. Taguchi, *ibid.* **1994**, *35*, 8805–8808.
- [49] H. Sasai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1571–1572.
- [50] A. F. Cockerill, L. O. Davies, R. C. Harden, D. M. Rackham, *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 553–588, zit. Lit.
- [51] a) A. K. Rappé, C. J. Casewit, K. S. Colwell, W. A. Goddard III, W. M. Skiff, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10024–10035; b) C. J. Casewit, K. S. Colwell, A. K. Rappé, *ibid.* **1992**, *114*, 10035–10046; c) *ibid.* **1992**, *114*, 10046–10053; d) A. K. Rappé, K. S. Colwell, C. J. Casewit, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 3438–3450.
- [52] H. Sasai, E. Emori, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5561–5564.
- [53] a) T. R. Burke, Jr., J. J. Barchi, Jr., C. George, G. Wolf, S. E. Shoelson, X. Yan, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1386–1396; b) P. Kafarski, B. Lejczak, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193–215.
- [54] a) M. Sawamura, Y. Itoh, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2247–2250; b) S. Hanessian, Y. L. Bennani, *ibid.* **1990**, *31*, 6465–6468; c) M. Ferrari, G. Jommi, G. Migliorini, R. Pagliarini, M. Sisti, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 107–13; d) K. M. Yager, C. M. Taylor, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9377–9378, zit. Lit.
- [55] H. Sasai, S. Arai, Y. Tahara, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6656–6657.
- [56] a) P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698; b) T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904–3912.
- [57] K. J. M. Andrews (Hoffmann-La Roche), EP-B 33919, **1981** [*Chem. Abstr.* **1982**, *96*, 52498r].
- [58] a) K. Drauz, H. G. Koban, J. Martens, W. Schwarze (Degussa AG), DE-A 3245887, **1983** [*Chem. Abstr.* **1984**, *101*, 211458x]; b) K. Drauz, H. G. Koban, J. Martens, W. Schwarze, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 448–452.
- [59] a) I. Hoppe, K. Schöllkopf, M. Nieger, K. Egert, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1066–1067; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1067–1068; b) H. Gröger, J. Martens, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1903–1911.
- [60] H. Gröger, Y. Saida, S. Arai, J. Martens, H. Sasai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9291–9292.
- [61] Asymmetrische Al-BINOL-Reagentien und verwandte Verbindungen: a) R. Noyori, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4259–4292, zit. Lit.; b) K. Maruoka, H. Yamamoto in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 413–440, zit. Lit.
- [62] T. Arai, H. Sasai, K. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 103–105; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104–106.
- [63] Hergestellt aus Diisobutylaluminiumhydrid, (R)-BINOL (2 Äquiv.) und NaO-T-Bu, KN(TMS)₂ und/oder Ba(OtBu)₂ (1 Äquiv.).
- [64] a) D. Canet, J. J. Delpuech, M. R. Khaddar, P. R. Rubini, *J. Magn. Reson.* **1973**, *9*, 329–330; b) J. J. Delpuech, M. R. Khaddar, A. A. Peguy, P. R. Rubini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 154–155; c) *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3373–3379.
- [65] K. Yamada, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [66] T. Arai, M. Bougauchi, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2926–2927.
- [67] Die Annahme einer Koordination des Cyclohexenons wird dadurch erhärtet, daß BSB die Michael-Addition nicht katalysiert.
- [68] S. Shimizu, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [69] Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, im Druck; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, im Druck.
- [70] M. Bougauchi, S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2329–2330.
- [71] T. Iida, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, im Druck.



... und hoch regioselektive Carbonylmethylenierungen (unten) gelingen mit μ -Methylenmolybdän-Reagentien, die durch spontane Umwandlung eines Methyl- in einen μ -Methylenliganden (Mitte) einfach zugänglich sind.