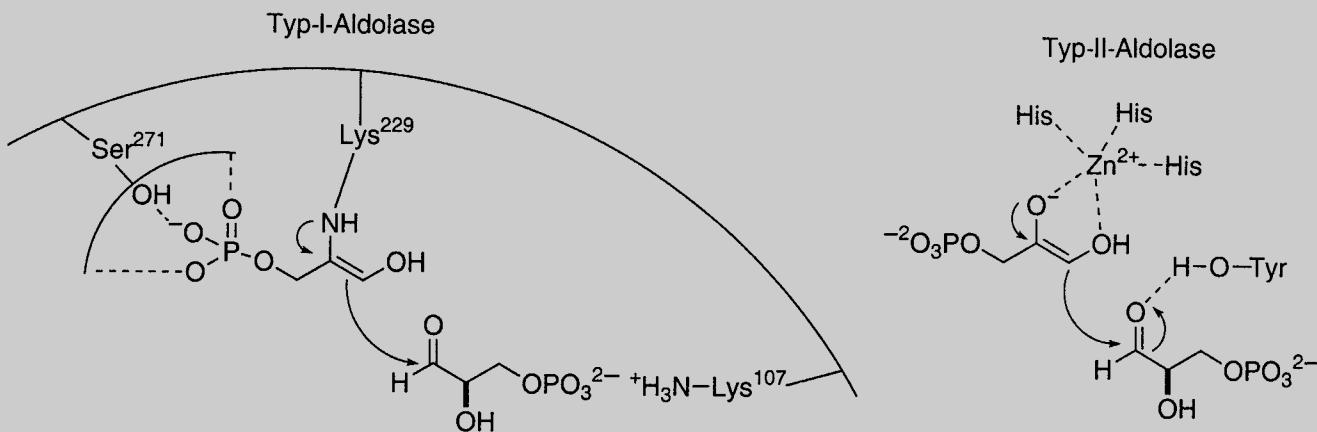
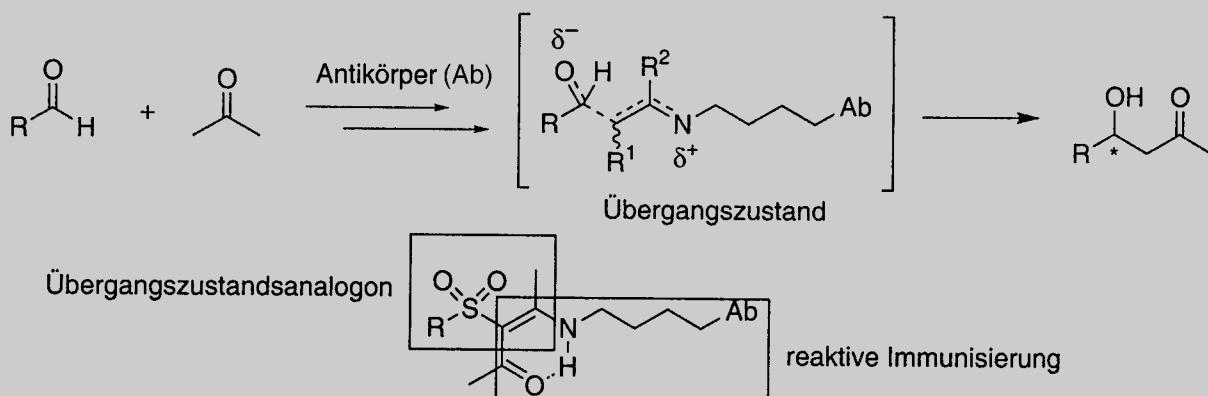


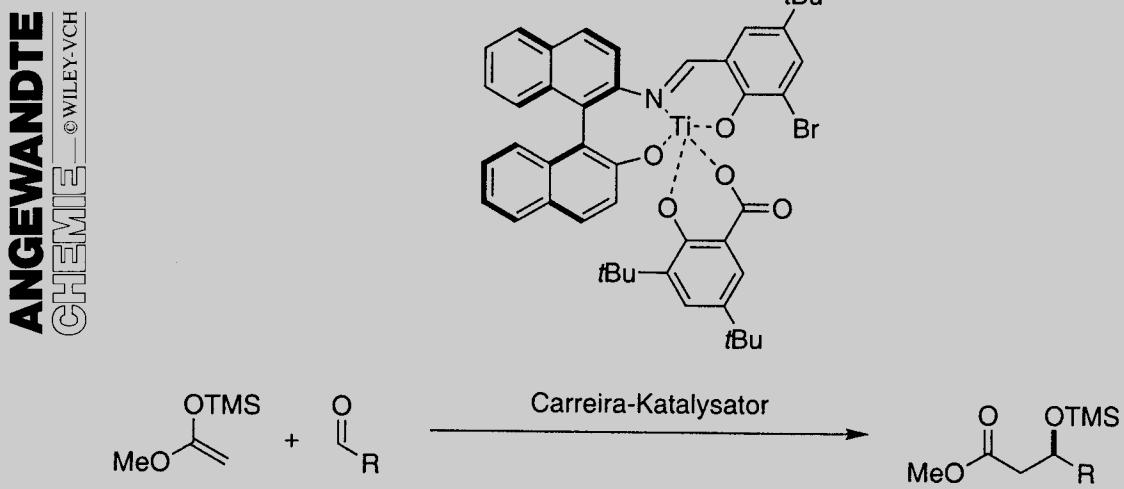
## Aldolase-katalysierte Reaktion



## Antikörperdesign und Katalyse



## Kleine Moleküle als Katalysatoren



# Die katalysierte asymmetrische Aldolreaktion

Timothy D. Machajewski und Chi-Huey Wong\*

*Professor Richard A. Lerner gewidmet*

Die Knüpfung von C-C-Bindungen unter vollständiger Kontrolle des stereochemischen Verlaufs einer Reaktion ist in der organischen Synthesechemie von großer Bedeutung. Die Aldolreaktion, d.h. die einfache Addition eines Enolatdonors an einen Carbonylacceptor, ist eine der bedeutendsten Reaktionen, die dem Synthesechemiker zur Verfügung stehen. Im Allgemeinen wird die Kontrolle der relativen und absoluten Konfiguration des neugebildeten Stereozentrums

durch die Verwendung von chiralen Ausgangsverbindungen oder chiralen Hilfsreagentien erzielt. In den letzten Jahren wurden in der organischen Synthesechemie große Anstrengungen bei der Suche nach katalytischen Methoden unternommen, die die chirale Information auf effiziente Weise übertragen. Zwei verschiedene Zugänge zur katalysierten asymmetrischen Aldolreaktion wurden dabei in Erwägung gezogen: Biokatalyse und die Katalyse durch kleine Moleküle. Beide Metho-

den haben sowohl spezifische Vorteile als auch Grenzen und sind daher in vielen Bereichen komplementär zueinander. In diesem Artikel werden die wichtigsten neuen Entwicklungen bei beiden Methoden zusammengefasst.

**Stichwörter:** Aldolreaktionen • Asymmetrische Katalyse • Enzymkatalyse • Katalytische Antikörper • Metallorganische Verbindungen

## 1. Einführung

Die Aldolreaktion ist eine der wichtigsten Methoden zur Knüpfung von C-C-Bindungen. Die Fähigkeit, die absolute Konfiguration des neugeformten Stereozentrums zu kontrollieren, ist von höchster Wichtigkeit in der Synthese von Naturstoffen. Im Allgemeinen wird der stereochemische Verlauf, d.h. die Bildung einzelner Diastereomere, entweder durch die Verwendung chiraler Aldehyde als Ausgangsverbindungen oder durch stöchiometrische Mengen an chiralen Hilfsreagentien, die an den Enolatdonor angeknüpft sind, kontrolliert.<sup>[1]</sup> Die Kontrolle des stereochemischen Verlaufs durch das Substrat, d.h. die Verwendung chiraler Aldehyde, unterliegt einigen Einschränkungen. Während bei chiralen Aldehyden die stereospezifische Addition gut vorhersagbar verläuft,<sup>[2]</sup> ist die Bildung aller möglicher Stereoisomere aus einem einzigen Aldehyd nicht möglich. Durch Verwendung

chiraler Auxiliare wurde dieses Problem gelöst, und in Abhängigkeit vom Auxiliar können alle möglichen Stereoisomere synthetisiert werden.<sup>[3]</sup> Obwohl diese Methode relativ erfolgreich ist, sind zusätzliche Syntheseschritte erforderlich, um das Hilfsreagens einzuführen und später wieder abzuspalten.

Die Suche nach Methoden, bei denen der Chiralitätstransfer effizient, vorhersagbar und katalytisch unter Kontrolle durch das Reagens durchgeführt wird, ist ein herausforderndes Ziel in der organischen Synthesechemie. In den letzten Jahren wurden für die katalytische asymmetrische Aldoladdition eine Reihe von Methoden entwickelt, die sowohl hohe Wirksamkeit als auch hohe Selektivität aufweisen. Dieser Aufsatz wird sich auf die Entwicklungen in zwei Gebieten konzentrieren: 1) die Nutzung von biochemischen Katalysatoren wie Aldolasen und katalytischen Antikörpern und 2) das Design chiraler chemischer Katalysatoren wie chiraler Lewis-Säuren und -Basen.

## 2. Biochemische Katalysatoren

Enzyme werden mehr und mehr als nützliche Katalysatoren für die Organische Synthese erkannt.<sup>[4]</sup> Ihre Attraktivität resultiert aus einer großen Zahl von Vorteilen gegenüber herkömmlichen chemischen Methoden. Enzyme sind im

[\*] Prof. Dr. C.-H. Wong, Dr. T. D. Machajewski  
Department of Chemistry  
The Scripps Research Institute  
and  
The Skaggs Institute for Chemical Biology  
10550 North Torrey Pines Road  
La Jolla, CA 92037 (USA)  
Fax: (+1) 858-784-2409  
E-Mail: wong@scripps.edu

allgemeinen hoch chemo-, regio-, diastereo- und enantioselektiv. Aufgrund dieser hohen Selektivität und der milden Reaktionsbedingungen kann auf die Verwendung von Schutzgruppen nahezu vollständig verzichtet werden. Da die meisten Enzyme bei Raumtemperatur in wässrigen Medien bei pH-Werten im neutralen oder wenig davon abweichenden Bereich aktiv sind, sind die Reaktionen verschiedener Enzyme häufig kompatibel zueinander, was das Verwenden mehrerer Enzyme in mehrstufigen Eintopf-Reaktionssequenzen ermöglicht. Ihre Verwendung in wässrigen Lösungen ohne Schwermetallzusatz sowie die biologische Abbaubarkeit machen Enzyme zu einer umweltverträglichen Option, obwohl in bestimmten Fällen die Zahl der Substrate stark begrenzt ist und die Isolierung der Produkte aus der wässrigen Lösung ein Problem darstellen könnte.

Es gibt zwei Typen von Enzymkatalysatoren, die in der Aldoladdition Verwendung finden: die Aldolasen, eine Gruppe natürlich vorkommender Enzyme, die *in vivo* Aldolkondensationen katalysieren; und katalytische Antikörper, welche in den letzten Jahren entwickelt wurden, um Aldolasen nachzuahmen, darüber hinaus aber über eine verbesserte Substratspezifität verfügen.

## 2.1. Aldolasen

Die Aldolasen repräsentieren eine spezifische Gruppe von Lyasen, die typischerweise die stereoselektive Addition eines Ketondonors an einen Aldehydacceptor katalysieren. Bis heute sind über 30 Aldolasen bekannt. Zwei verschiedene Typen von Aldolasen wurden entsprechend ihrer Mechanismen identifiziert und klassifiziert<sup>[5]</sup> (Schema 1). Als generelle Regel gilt, dass Typ-I-Aldolasen in erster Linie in

Tieren und höheren Pflanzen gefunden werden, während Typ-II-Aldolasen in Bakterien und Pilzen vorkommen.

Typ-I-Aldolasen aktivieren den Donor durch die Bildung einer Schiff-Base als Intermediat im aktiven Zentrum. Der aktivierte Donor addiert sich dann stereoselektiv an den Acceptoraldehyd. In mehreren Fällen konnte die Schiff-Base als Intermediat durch Borhydrid-Reduktion abgefangen und isoliert werden.<sup>[6]</sup> Eine dreidimensionale Struktur eines solchen Komplexes ist allerdings noch nicht bekannt. Kürzlich wurde jedoch die dreidimensionale Struktur des reduzierten Schiff-Base-Intermediats von Transaldolase B aus *Escherichia coli* gelöst (Abbildung 1).<sup>[7]</sup> Kristallographische Studien an freier Transaldolase lassen auf die gleiche dreidimensionale Struktur und ein ähnliches aktives Zentrum wie bei anderen Typ-I-Aldolasen schließen.<sup>[8–10]</sup>

Andererseits enthalten Typ-II-Aldolasen einen Zn<sup>2+</sup>-Co-faktor im aktiven Zentrum. Es existieren mehrere Hypothesen für den Mechanismus dieser Klasse von Aldolasen. NMR- und ESR-spektroskopische Untersuchungen der Relaxationsgeschwindigkeiten an einem Holoenzym, bei dem Zn<sup>2+</sup> gegen Mn<sup>2+</sup> ausgetauscht ist, legen nahe, dass das Zn<sup>2+</sup>-Ion den Carboxyldonor über den dazwischenliegenden Imidazolrest einer Aminosäureseitenkette polarisiert.<sup>[11]</sup> FT-IR-spektroskopische und Deuteriumaustausch-Studien führten zu der Schlussfolgerung, dass die Aktivierung durch eine zusätzliche direkte Koordinierung von Zn<sup>2+</sup> an den Carboxyldonor erfolgt.<sup>[12]</sup> Vor einigen Jahren wurde die Kristallstruktur von Fuculose-1-phosphat-Aldolase aufgeklärt, die einen Inhibitor enthielt, der den Endiolat-Übergangszustand von Dihydroxyacetophosphat (DHAP) nachahmt (Abbildung 2).<sup>[13]</sup>

Basierend auf dieser dreidimensionalen Information konnte ein klareres Bild vom Mechanismus der Typ-II-Aldolasen erhalten werden. Das aktive Zentrum befindet sich an der

*Chi-Huey Wong, geboren 1948, erhielt seinen B.S.- und M.S.-Abschluss an der National Taiwan University und promovierte 1982 in Chemie am Massachusetts Institute of Technology bei George M. Whitesides. Diesem folgte er an die Harvard University zu einem Postdoktoranden-aufenthalt. 1983 wurde er an die chemische Fakultät der Texas A&M University berufen, seit 1989 ist er Professor und Ernest W. Hahn Chair in Chemistry am Scripps Research Institute. Außerdem ist er seit 1996 Professor am Skaggs Institute for Chemical Biology und war von 1991 bis 1999 Leiter des Frontier Research Program on Glycotechnology am Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN) in Japan. Er erhielt zahlreiche Auszeichnungen und ist Mitglied der American Academy of Sciences. Seine gegenwärtigen Forschungsinteressen umfassen Bioorganische Chemie und Synthesechemie, insbesondere mit Blick auf die Entwicklung neuer Synthesemethoden unter Anwendung von enzymatischen und chemischen Reaktionen, Glycobiologie und das rationale Design von Inhibitoren für Enzyme und Kohlenhydratrezeptoren.*

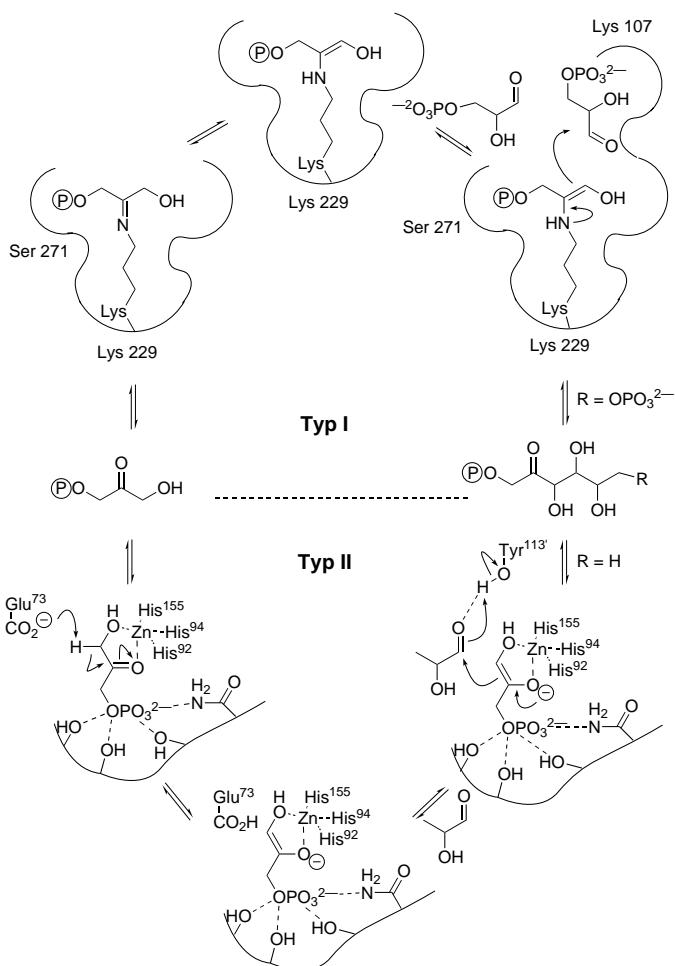
*Timothy D. Machajewski, geboren 1966, erhielt seinen B.S.-Abschluss an der University of Texas at Austin und promovierte 1997 in Chemie bei Barry M. Trost an der Stanford University. Danach verbrachte er zwei Jahre als Postdoktorand am Scripps Research Institute bei C.-H. Wong. Seine Forschungsinteressen beinhalten die Untersuchung von katalytischen Methoden für die asymmetrische Synthese und die Synthese von biologisch aktiven Naturstoffen.*



C.-H. Wong



T. D. Machajewski



Schema 1. Die beiden Typen des Aldolasemechanismus: Die Kaninchensmuskel-FDP-Aldolase (RAMA) ist ein Beispiel für die Schiff-Basebildenden Aldolasen vom Typ I (oben), Fuculose-1-phosphat-Aldolase repräsentiert die über ein Zinkenolat operierenden Aldolasen vom Typ II (unten).  $\textcircled{P} = \text{PO}_3^{2-}$ .

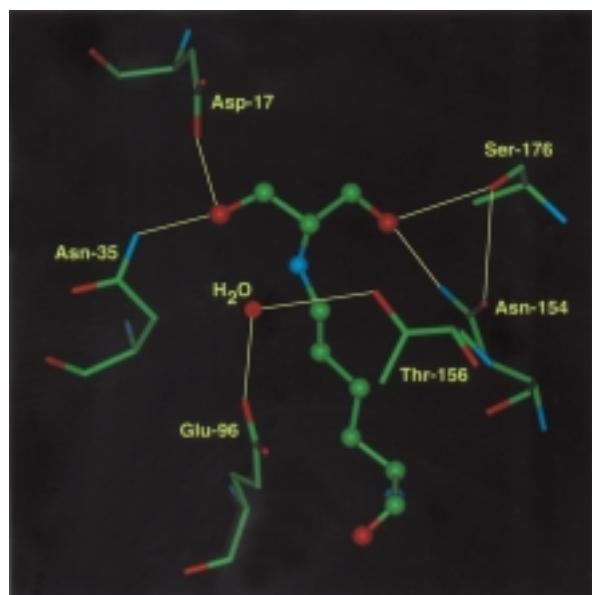


Abbildung 1. Röntgenographisch bestimmte Struktur des aktiven Zentrums des reduzierten Substrat-Enzym-Komplexes von Transaldolase B (Typ-I-Aldolase).

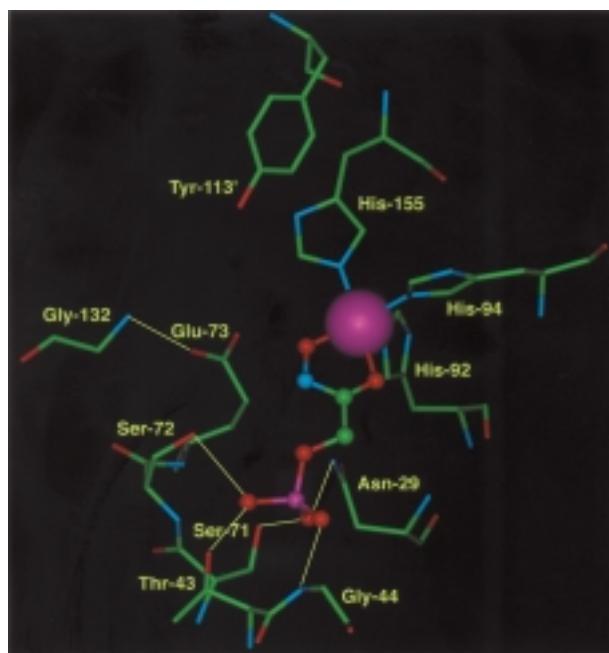


Abbildung 2. Röntgenographisch bestimmte Struktur des aktiven Zentrums von Fuculose-1-phosphat-Aldolase (Typ-II-Aldolase).

Kontaktfläche zweier Untereinheiten eines Homotetramers und enthält den Zn<sup>2+</sup>-Cofaktor, der an drei Histidinreste (His-92, His-94, His-155) koordiniert ist. In Abwesenheit von DHAP wird das Zn<sup>2+</sup>-Ion darüber hinaus von einem Glutamatrest (Glu-73) stabilisiert. Die Phosphatgruppe ist in einer Tasche gebunden, die mehrere Wasserstoffbrücken-Donoren (Ser-72, Ser-71, Thr-43, Gly-44, Asn-29) enthält. Das Glutamat fungiert außerdem als Base, um ein Proton vom Donor abzulösen. Ein Tyrosinrest (Tyr-113') aus der angrenzenden Untereinheit hilft bei der Aktivierung des Aldehyds, indem er ein Proton zur Stabilisierung der sich aufbauenden Ladung zur Verfügung stellt. In beiden Typen von Aldolasen ist die Bildung des Enolats (d.h. der Deprotonierungsschritt) geschwindigkeitsbestimmend. Ausgerüstet mit diesen Informationen über Struktur und Mechanismus könnten die ortsspezifische Mutagenese und die gerichtete Evolution für die Entwicklung neuer Aldolasen mit verbesserten Substratspezifität und verbesserten Eigenschaften genutzt werden.

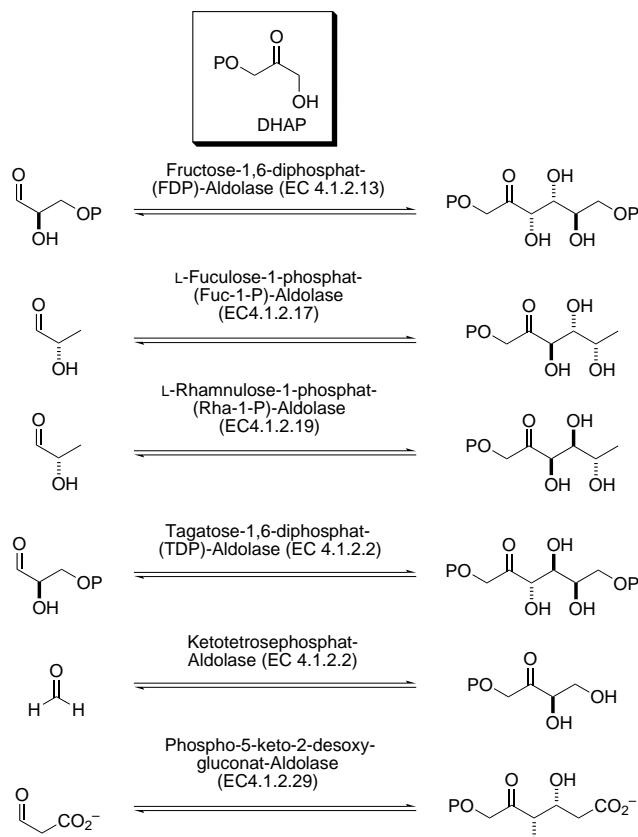
Mit nur wenigen Ausnahmen wird die Stereoselektivität in beiden Typen von Aldolasen vom Enzym kontrolliert und ist unabhängig von der Struktur oder der Konfiguration des Substrats, was eine sehr genaue Vorhersage der gebildeten Produkte ermöglicht. Die Enzyme tolerieren im Allgemeinen eine breite Palette von Acceptorsubstraten, stellen aber strenge Anforderungen an die Donorsubstrate.

Die Aldolasen, die bezüglich ihrer Verwendungsmöglichkeiten in der Synthese untersucht wurden, können auf der Basis der Donorsubstrate, die vom Enzym jeweils akzeptiert werden, in vier Hauptgruppen unterteilt werden. Die erste Gruppe verwendet Dihydroxyacetonphosphat als Donor, um 2-Keto-3,4-dihydroxyaddukte herzustellen. Die zweite Gruppe benutzt Pyruvat oder Phosphoenolpyruvat zur Synthese von 3-Desoxy-2-ketosäuren. Bei der dritten Gruppe findet Acetaldehyd als Donor Verwendung, was zur Bildung von

3-Hydroxyaldehyden führt. Die vierte Gruppe verwendet Glycin als Donor, um  $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -aminoäuren zu produzieren. Die Besprechung weiterer Typen von Aldolasen<sup>[4, 14]</sup> und Transaldolasen würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, und daher werden diese Enzyme hier nicht behandelt.

### 2.1.1. DHAP-abhängige Aldolasen

Die bekannten DHAP-abhängigen Aldolasen und die von ihnen in vivo katalysierten Reaktionen werden in Schema 2 aufgeführt. Diese Enzyme akzeptieren eine große Vielzahl von Acceptorsubstraten<sup>[4]</sup> einschließlich sterisch nicht gehinderter aliphatischer Aldehyde,  $\alpha$ -Heteroatom-substituierter

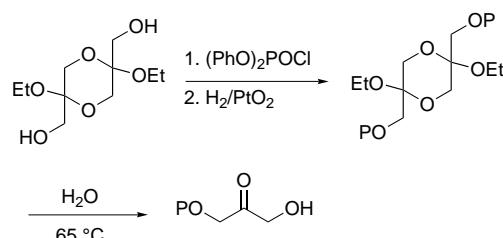


Schema 2. Dihydroxyacetophosphat(DHAP)-abhängige Aldolasen und von ihnen katalysierte Reaktionen. P =  $\text{PO}_5^{2-}$ .

Aldehyde<sup>[15a]</sup> und Monosaccharide sowie deren Derivate.<sup>[15b]</sup> Aromatische Aldehyde, sterisch gehinderte Aldehyde und  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde sind im Allgemeinen keine Substrate.<sup>[15a]</sup> Es wurde jedoch berichtet, dass aromatische Aldehyde und  $\alpha$ -verzweigte Aldehyde Substrate für quervernetzte Enzymkristalle sein können.<sup>[16]</sup>

Da die genannten Aldolasen sehr strenge Anforderungen an das Donorsubstrat stellen, ist eine effiziente Methode für die Herstellung von DHAP essentiell. Mehrere chemische und enzymatische Methoden für die Synthese von DHAP wurden entwickelt.<sup>[17–26]</sup> Die Verwendung von DHAP mit einem hohen Reinheitsgrad ist für die Bildung des Aldolprodukts von Vorteil und vereinfacht die Reinigung.

Die Phosphorylierung des Dihydroxyacetondimers mit  $(\text{PhO})_2\text{POCl}$ <sup>[25]</sup> und anschließende reduktive Spaltung der Phenylester liefern das DHAP-Dimer, welches auf einfache Weise zu reinem DHAP in 61 % Gesamtausbeute hydrolysiert werden kann (Schema 3). Die Phosphatgruppe kann einfach durch enzymatische Hydrolyse mit Saurer Phosphatasen (EC 3.1.3.2) vom Aldolprodukt abgespalten werden.

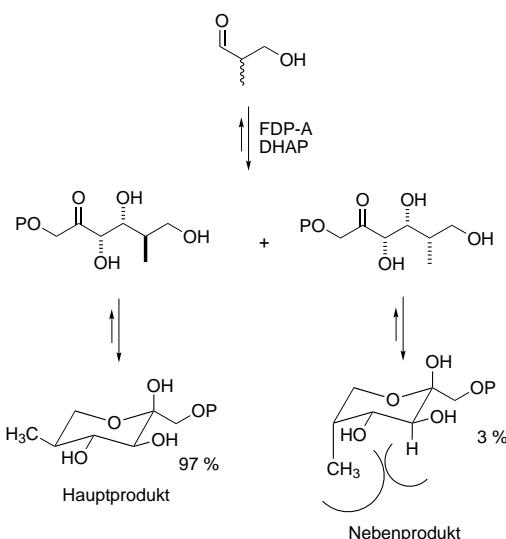


Schema 3. Chemische Synthese von DHAP.

Die Konfiguration der vicinalen Diole, die durch die Aldolase-katalysierte Kondensation von DHAP mit unnatürlichen Acceptoraldehyden hergestellt werden, entspricht gewöhnlich der Konfiguration der natürlichen Substrate. Fast ohne Ausnahme werden durch Fructose-1,6-diphosphat(FDP)-Aldolase Produkte synthetisiert, die die *D-threo*-Konfiguration von FDP aufweisen. L-Fuculose-1-phosphat(Fuc-1-P)-Aldolase und L-Rhamnulose-1-phosphat(Rha-1-P)-Aldolase katalysieren die Bildung von Diolen mit *D-erythro*- bzw. *L-threo*-Konfiguration. Bei einigen Substraten ist jedoch die Stereoselektivität bezüglich der Konfiguration an C4 geringer.<sup>[27]</sup> In nahezu jedem untersuchten Fall werden bei Verwendung von Tagatose-1,6-diphosphat(TDP)-Aldolase Diastereomerengemische erhalten.<sup>[28–30]</sup> Aus diesem Grund findet sie noch keine Verwendung in der Synthese.

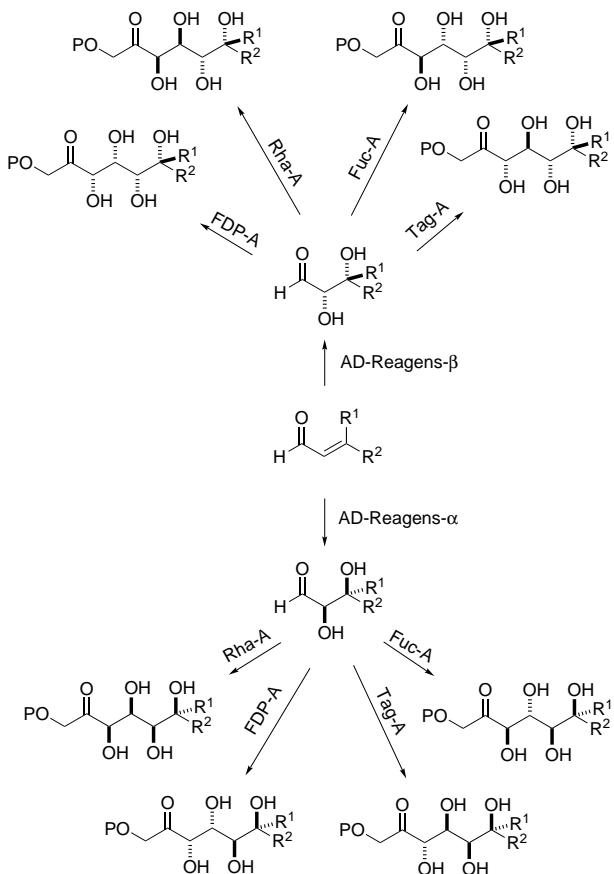
In vielen Fällen können die Aldehydsubstrate als racemische Mischungen eingesetzt werden. Beispielsweise reagiert *D*-Glyceraldehyd-3-phosphat (*D*-G3P) mit DHAP in Anwesenheit von FDP-Aldolase 20-mal schneller als *L*-G3P. Fuc-1-P-Aldolase und Rha-1-P-Aldolase weisen sogar eine noch höhere kinetische Präferenz für das *L*-Enantiomer von 2-Hydroxyaldehyden auf (> 95:5).<sup>[31]</sup> Daher kann eine kinetische Racematspaltung des Aldehyds unter thermodynamischer Kontrolle erreicht werden. In den Fällen, in denen das Aldolprodukt zur Pyranoseform cyclisieren kann, wird das Produkt mit einem sterisch anspruchsvollen äquatorialen Substituenten und den geringsten 1,3-diaxialen Wechselwirkungen im Gleichgewicht überwiegen (in Schema 4 für die Reaktion von 2-Methyl-3-hydroxypropanal **14** dargestellt).

Die Verwendbarkeit von DHAP-abhängigen Aldolasen wurde bei der Synthese von <sup>13</sup>C-markierten Zuckern, Heteroatom-substituierten Zuckern, Desoxyzuckern, Fluorzuckern, höherketigen Zuckern und Cycliten demonstriert. Mehr als 100 Aldehyde wurden als Acceptorsubstrate verwendet.<sup>[4, 32]</sup>



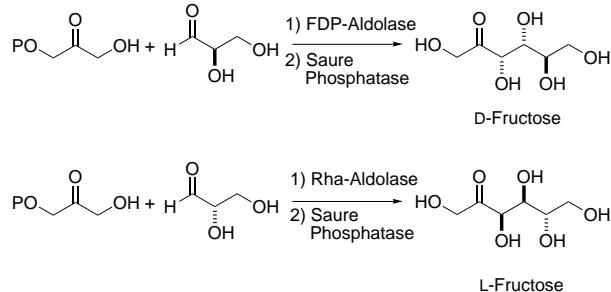
Schema 4. Thermodynamische Kontrolle der Konfiguration des Produktes. A = Aldolase.

Die aufeinanderfolgende Anwendung von asymmetrischer Dihydroxylierung (AD) nach Sharpless und Aldolase-katalysierter Addition bietet einen schnellen Zugang zu beiden Enantiomeren des Produkts unter vollständiger Stereokontrolle (Schema 5).<sup>[33]</sup> Mit der richtigen Wahl von Alkenal, AD-Reagentien und Aldolase wird eine Vielzahl an Kohlenhydraten und Derivaten zugänglich. Zusätzlich zu den natürlichen D-Zuckern können L-Zucker durch Wahl der geeigneten Aldolase synthetisiert werden. Beispielsweise wird D-Fructose durch die FDP-katalysierte Reaktion von D-Glyceraldehyd und DHAP gebildet, während L-Fructose durch die Rha-1-P katalysierte Reaktion von DHAP mit L-Glyceraldehyd hergestellt werden kann (Schema 6).<sup>[34]</sup>



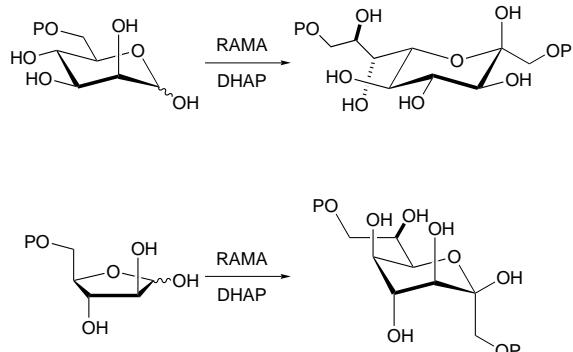
Schema 5. Kombination von asymmetrischer Dihydroxylierung (AD) und Aldolase-Reaktion.

lichen D-Zuckern können L-Zucker durch Wahl der geeigneten Aldolase synthetisiert werden. Beispielsweise wird D-Fructose durch die FDP-katalysierte Reaktion von D-Glyceraldehyd und DHAP gebildet, während L-Fructose durch die Rha-1-P katalysierte Reaktion von DHAP mit L-Glyceraldehyd hergestellt werden kann (Schema 6).<sup>[34]</sup>



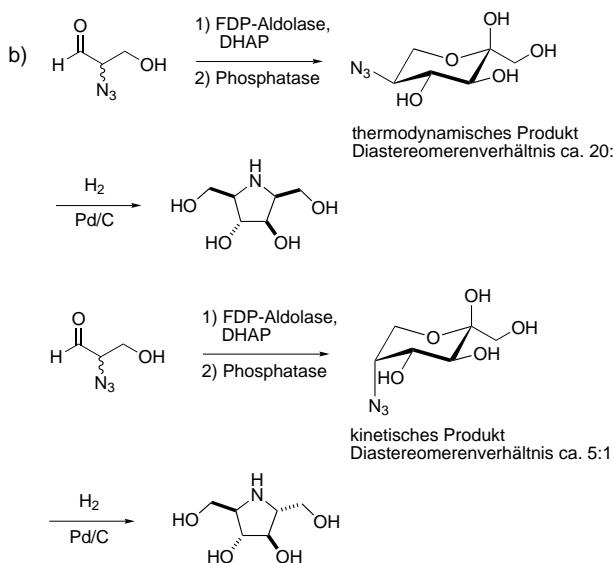
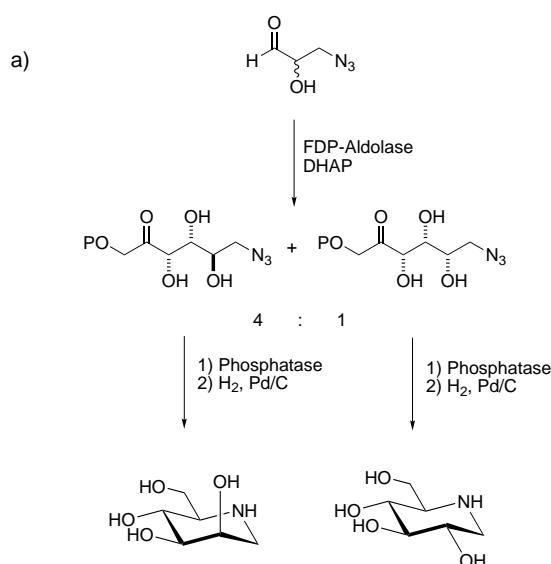
Schema 6. Von Rhamnulose-1-phosphat-Aldolase und Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase katalysierte Synthesen von D- bzw. L-Fructose.

Die Aldolase-katalysierte Reaktion von DHAP und Pentosen oder Hexosen bietet einen Zugang zu neuen höherkettigen Zuckern, die durch chemische Synthese oder aus natürlichen Quellen nur schwer zu erhalten sind. Auf diese Weise konnten Derivate von Sialylsäure und 2-Keto-3-desoxyoctanoat (KDO) hergestellt werden (Schema 7).<sup>[15]</sup>



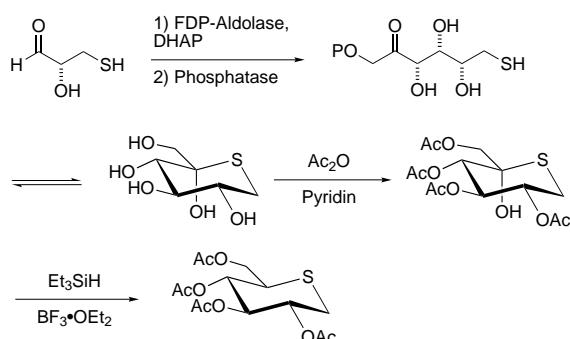
Schema 7. Synthese von neuen höherkettigen Zuckern.

Heteroatom-substituierte Kohlenhydrate können durch die Aldolase-katalysierte Kondensation eines geeignet substituierten Aldehyds mit DHAP erhalten werden. Azide werden in der Reaktion sehr gut toleriert und bieten daher einen effizienten Zugang zu Iminocycliten wie Desoxynojirimycin und Desoxymannojirimycin<sup>[35, 36]</sup> (Schema 8a). Polyhydroxylierte Pyrrolidine können mit 2-Azidoaldehyden als Ausgangsverbindungen synthetisiert werden (Schema 8b). Die FDP-Aldolase-katalysierte Kondensation von racemischem 2-Azido-3-hydroxypropanal mit DHAP unter thermodynamischer Kontrolle und nachfolgende Abspaltung der Phosphatgruppe mit Saurer Phosphatase liefern den Azidozucker. Die Reduktion der Azidogruppe mit Wasserstoff und Palladium/Kohlenstoff führt zu substituierten Pyrrolidinen.<sup>[37]</sup> Die Durchführung der Reaktion unter kinetischer Kontrolle bietet einen Zugang zum diastereomeren Azidozucker, welcher dann ins substituierte Pyrrolidin überführt werden



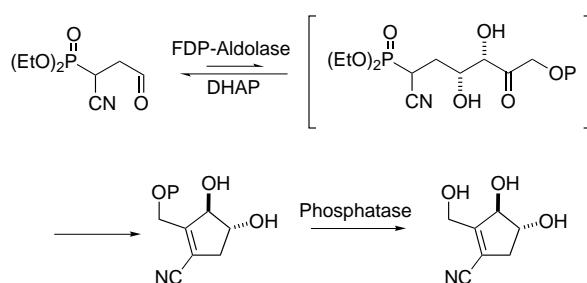
Schema 8. a) Synthese von Iminocycliten aus Azidoaldehyden und DHAP.  
b) Synthese substituierter Pyrrolidine aus Azidoaldehyden und DHAP.

kann.<sup>[38]</sup> Die Aldolase-katalysierte Kondensation von Schwefel-substituierten Aldehyden mit DHAP gefolgt von der Reduktion der resultierenden Thioketose stellt einen kurzen Syntheseweg zu Thiozuckern dar (Schema 9).

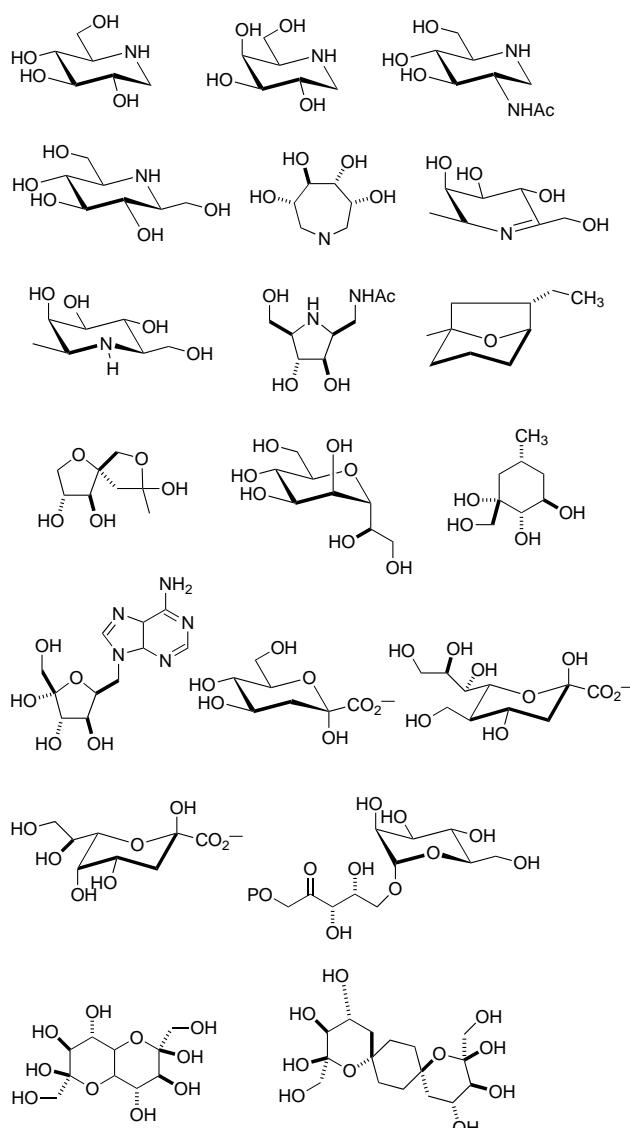


Schema 9. Synthese von Thiozuckern aus Thioaldehyden und DHAP.

Cyclite, eine interessante Klasse von biologisch aktiven Verbindungen, wurden chemoenzymatisch durch die Reaktion von Nitroaldehyden<sup>[39a]</sup> und Phosphonat-substituierten Aldehyden<sup>[39b]</sup> hergestellt (Schema 10). In Schema 11 sind weitere neue Polyhydroxyverbindungen gezeigt, die mit Aldolasen synthetisiert wurden.<sup>[4, 32, 40]</sup>



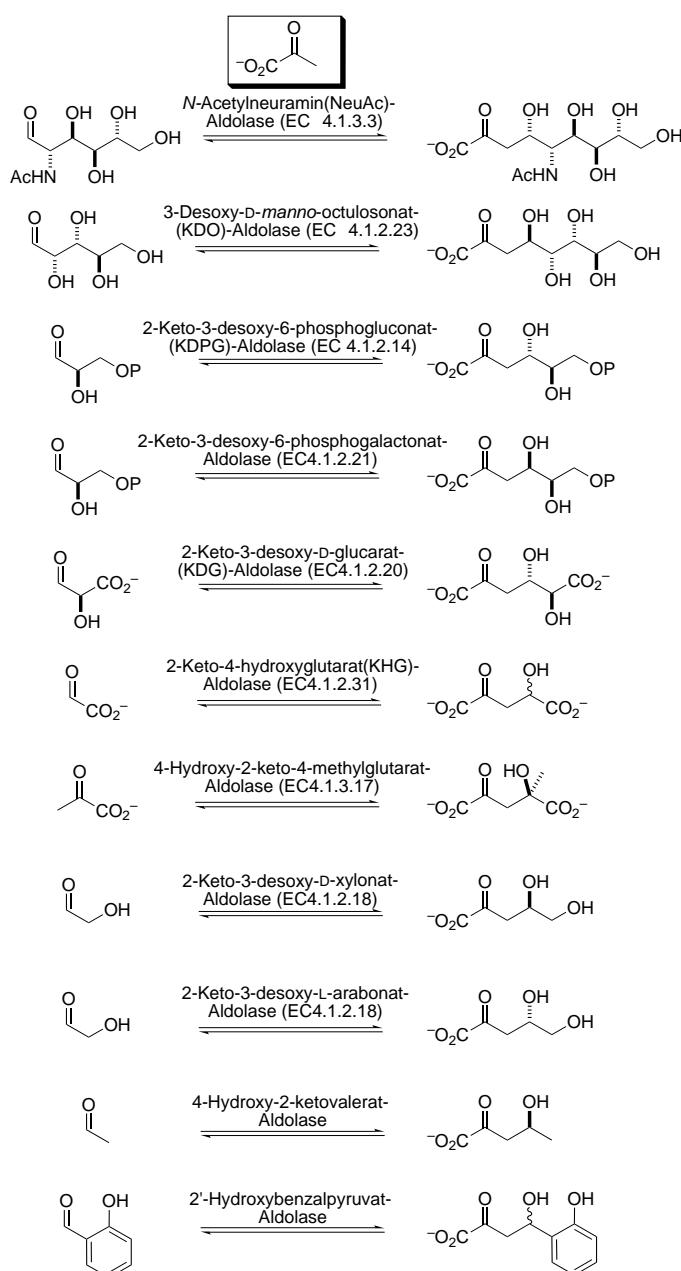
Schema 10. Chemoenzymatische Synthese von Cycliten.



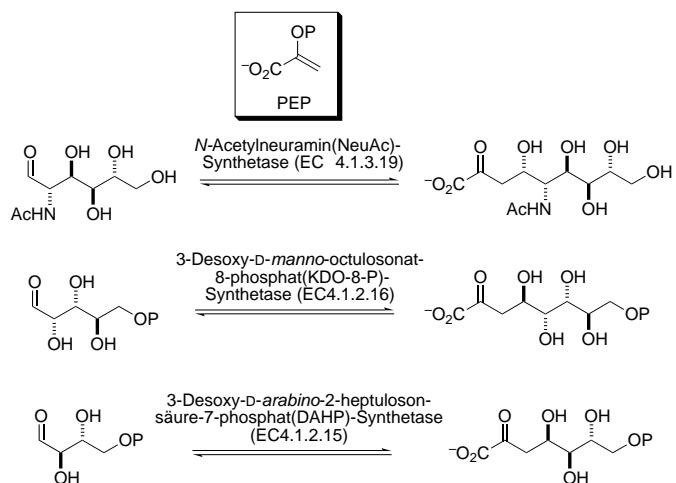
Schema 11. Neue Polyhydroxyverbindungen, die mit Aldolase-katalysierten Reaktionen hergestellt wurden.

### 2.1.2. Pyruvat- und Phosphoenolpyruvat-abhängige Aldolasen

Die Pyruvat-abhängigen Aldolasen (Schema 12) und die Phosphoenolpyruvat-abhängigen Aldolasen (Schema 13) können verwendet werden, um ähnliche  $\alpha$ -Ketosäuren herzustellen. Die Pyruvat-abhängigen Aldolasen haben in vivo eine katabolische Funktion, während die Phosphoenolpyruvat-abhängigen Aldolasen an der Biosynthese von Ketosäuren beteiligt sind. Für Synthesezwecke wird das Gleichgewicht der von Pyruvat-abhängigen Aldolasen katalysierten Reaktion durch einen Überschuss an Pyruvat auf die Seite des Kondensationsprodukts verschoben.<sup>[41]</sup> Die Reinigung der Produkte kann am einfachsten erfolgen, indem überschüssiges Pyruvat durch Pyruvatdecarboxylase beseitigt wird.<sup>[42]</sup>



Schema 12. Pyruvat-abhängige Aldolasen und von ihnen katalysierte Reaktionen.

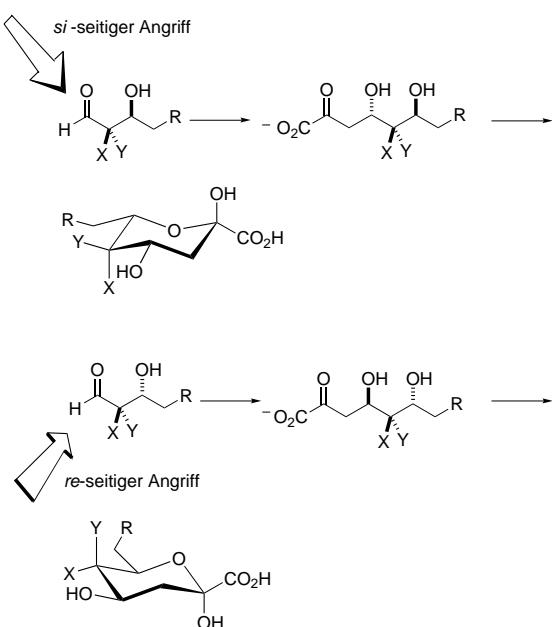


Schema 13. Phosphoenolpyruvat-abhängige Aldolasen und von ihnen katalysierte Reaktionen.

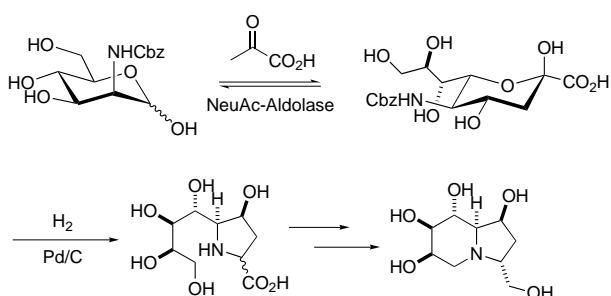
Die Tatsache, dass *N*-Acetylneuraminsäure(NeuAc)-Aldolase (auch bekannt als Sialylsäurealdolase) kommerziell erhältlich ist, führte zu ausführlichen Studien an diesem Enzym. Es ist in höchstem Maße für Pyruvat als Donorsubstrat spezifisch, toleriert aber eine Vielzahl von Acceptorsubstraten einschließlich Hexosen, Pentosen und Tetrosen in beiden enantiomeren Formen.<sup>[32]</sup> Substitutionen an C4, C5 und C6 werden toleriert, wenn auch eine leichte Präferenz für dieselbe absolute Konfiguration wie im natürlichen Substrat *N*-Acetyl-d-mannosamin besteht. Die Substitutionen an C2 und C3 unterliegen stärkeren Einschränkungen. In der C2-Position werden relativ kleine Substituenten mit der natürlichen Konfiguration bevorzugt, während an der C3-Position eine freie Hydroxygruppe erforderlich ist.<sup>[43]</sup>

Im Gegensatz zu den meisten anderen Aldolasen hängt der stereochemische Verlauf bei NeuAc-Aldolase-katalysierten Reaktionen von der Struktur des Substrats ab. Bei Acceptorsubstraten mit der natürlichen *S*-Konfiguration an C3 wird die Carbonylgruppe unter Bildung eines neuen Stereozentrums mit *S*-Konfiguration von der *si*-Seite angegriffen. Bei Substraten mit der entgegengesetzten Konfiguration an C3 führt der Angriff auf die Carbonylfunktion von der *re*-Seite jedoch zu einem Stereozentrum mit *R*-Konfiguration (Schema 14). Im Allgemeinen ist der *si*-Seitenangriff gegenüber dem *re*-Seitenangriff kinetisch bevorzugt.<sup>[43]</sup> Der stereochemische Verlauf scheint thermodynamisch kontrolliert zu sein. In allen Fällen, in denen der *re*-Seitenangriff überwiegt, ist das resultierende *R*-konfigurierte Produkt mit dem neugebildeten Stereozentrum in der äquatorialen Konfiguration thermodynamisch begünstigt. Diese Substrat-kontrollierte Stereoselektivität wurde bei der Synthese von *D*- und *L*-Sialinsäure-Analoga und weiteren neuen Zuckern sowie ihren Enantiomeren genutzt.<sup>[42]</sup>

Azazucker wurden unter Verwendung von NeuAc-Aldolase hergestellt.<sup>[44]</sup> Die enzymkatalysierte Addition von Pyruvat an *N*-Cbz-d-mannosamin und reduktive Aminierung lieferten ein Pyrrolidin, welches im weiteren Verlauf zu 3-Hydroxymethyl-6-epicastanospermin umgesetzt wurde (Schema 15).

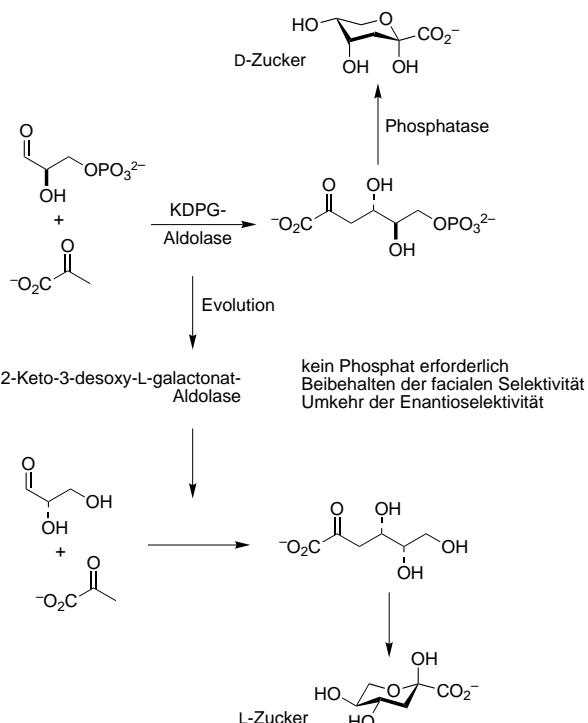


Schema 14. Stereochemischer Verlauf bei Sialinsäure(NeuAc)-Aldolase-katalysierten Reaktionen: *re*- (oben) im Vergleich zur *si*-Addition an die Carbonylgruppe (unten).



Schema 15. NeuAc-Aldolase-katalysierte Herstellung von Azazuckern. Cbz = Benzylloxycarbonyl.

Es konnten weitere Pyruvat- und Phosphoenolpyruvat-abhängige Aldolasen isoliert und gereinigt werden, die jedoch bisher nicht ausreichend im Hinblick auf ihren Nutzen in der Synthese untersucht wurden. KDO-Aldolase akzeptiert **D**-Ribose, **D**-Xylose, **D**-Lyxose, **L**-Arabinose, **D**-Arabinose-5-phosphat und *N*-Acetylmannosamin als Substrate, wobei die Aktivität < 5 % der für das natürliche Substrat **D**-Arabinose beträgt.<sup>[45]</sup> Das Enzym ist spezifisch für Substrate mit der *R*-Konfiguration an C3. In allen bisher beobachteten Fällen wird die Carbonylgruppe von der *re*-Seite angegriffen. An 2-Keto-3-desoxy-6-phosphogluconat(KDPG)-Aldolase konnte gezeigt werden, dass verschiedene unnatürliche Substrate mit sehr geringen Aktivitäten (< 1 %) im Vergleich zum natürlichen Substrat akzeptiert werden.<sup>[46a]</sup> Das neu gebildete Stereozentrum hat ausschließlich *S*-Konfiguration. Durch gerichtete Evolution mit DNA-Shuffling und fehlerbehafteter Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) konnte KDPG-Aldolase in Bezug auf die Acceptorenantioselektivität und die erforderliche Phosphatmenge so verändert werden, dass sie nichtphosphorylierte, enantiomere Aldehyde akzeptierte und die Bildung neuartiger **L**-Zucker katalysierte (Schema 16).<sup>[46b]</sup>



Schema 16. Gerichtete Evolution von KDPG-Aldolase zur Veränderung der Acceptor-Enantioselektivität und zur Beseitigung der Abhängigkeit des Enzyms von Phosphatgruppen im Substrat.

### 2.1.3. Acetaldehyd-abhängige Aldolasen

Zurzeit ist nur eine Aldolase dieser Klasse bekannt, 2-Desoxyribose-5-phosphat-Aldolase (DERA), welche die Synthese von 2-Desoxyribose-5-phosphat aus Acetaldehyd und **D**-Glyceraldehyd-3-phosphat katalysiert. Sie ist zwar noch nicht kommerziell erhältlich, wurde aber schon in *E. coli* überexprimiert. Große Mengen des Enzyms konnten auf diese Weise einfach und schnell erhalten werden.<sup>[47-49]</sup> DERA, eine Typ-I-Aldolase, ist die einzige bekannte Aldolase, die eine gekreuzte Aldolreaktion zweier Aldehyde katalysieren kann.

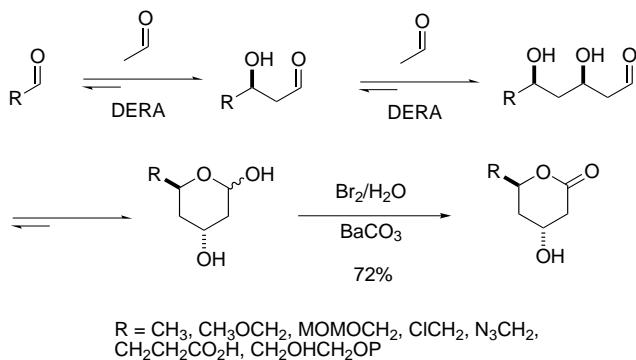
Das Enzym weist eine breite Acceptorsubstrat-Toleranz und eine verhältnismäßig große Donor-Toleranz auf. Neben Acetaldehyd toleriert das Enzym Propanal, Aceton und Fluoracetone als Donorsubstrate.<sup>[48]</sup> An die Acceptorsubstrate werden nur geringe Ansprüche hinsichtlich der Struktur gestellt. 2-Hydroxyaldehyde reagieren am schnellsten, wobei **D**-Isomere gegenüber **L**-Isomeren bevorzugt sind. Azidoaldehyde, Thio-substituierte Aldehyde und  $\alpha$ -Methylaldehyde werden alle als Substrate akzeptiert.<sup>[48]</sup> Die Konfiguration des neu gebildeten Zentrums wird durch das Enzym festgelegt; die erhaltenen Produkte haben im Allgemeinen *S*-Konfiguration. Mehrere Iminocyclite konnten durch DERA-katalysierte Aldolkondensationen verschiedener Donoren mit 3-Azido-2-hydroxypropanal hergestellt werden (Tabelle 1).

Die Produkte aus DERA-katalysierten Reaktionen mit Acetaldehyd als Donor sind selbst Aldehyde, die als Acceptorsubstrate für eine zweite Aldolreaktion dienen können.<sup>[50]</sup> Bei Aldehydsubstraten, die  $\alpha$ -substituiert sind und nicht

Tabelle 1. DERA-katalysierte Synthese von Iminocycliten.

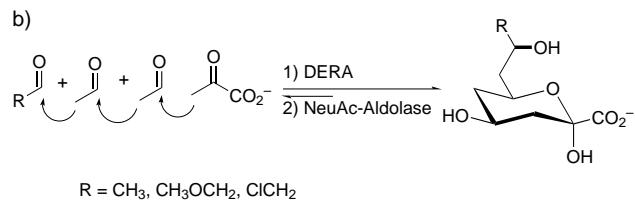
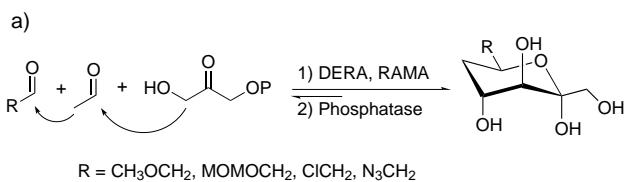
Donor		Produkt		Iminocyclit
Acetaldehyde				
Propionaldehyde				
Acetone				
2,2,2-Trifluoroacetaldehyde				

unter Bildung eines Hemiacetals cyclisieren können, findet eine zweite Kondensation mit Acetaldehyd statt. Die Produkte der zweiten Addition cyclisieren zu einem stabilen Hemiacetal, was eine weitere Addition verhindert (Schema 17). Diese Produkte können oxidiert werden, was in bemerkenswert kurzer Syntheseroute ausgehend von billigen, achiralen Ausgangsverbindungen zur Lactoneinheit der Compactine führt.

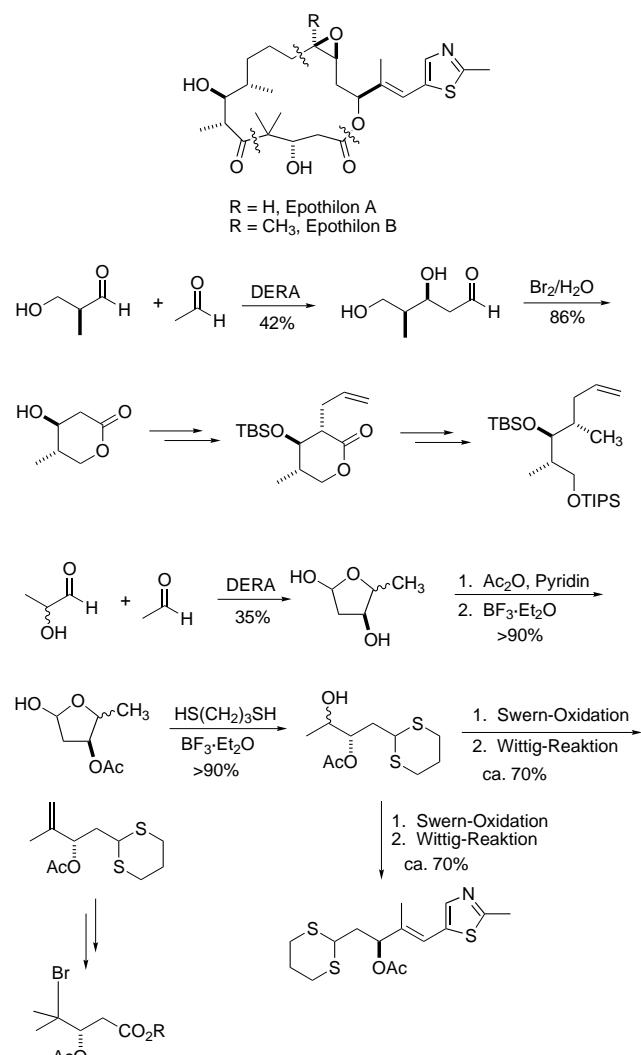


Schema 17. Desoxyribose-5-phosphat-Aldolase(DERA)-katalysierte Dreikomponenten-Doppel-Aldolkondensation. MOM = Methoxymethyl.

DERA kann mit DHAP-abhängigen Aldolasen in einer sequentiellen Eintopf-Reaktion kombiniert werden, um 5-Desoxyketose mit drei Substituenten in der axialen Position herzustellen (Schema 18a).<sup>[51a]</sup> Die Kombination von DERA und NeuAc-Aldolase in sukzessiver Weise führt zu Desosialinsäurederivaten<sup>[51b]</sup> (Schema 18b). Diese Sequenz lässt sich allerdings aufgrund der unterschiedlichen Reaktionsbedingungen für die beiden Enzyme nicht in einem Eintopf-Verfahren durchführen. Das Enzym wurde darüber hinaus bei der Synthese von Epothilon-Schlüsselbausteinen verwendet (Schema 19).<sup>[52]</sup>

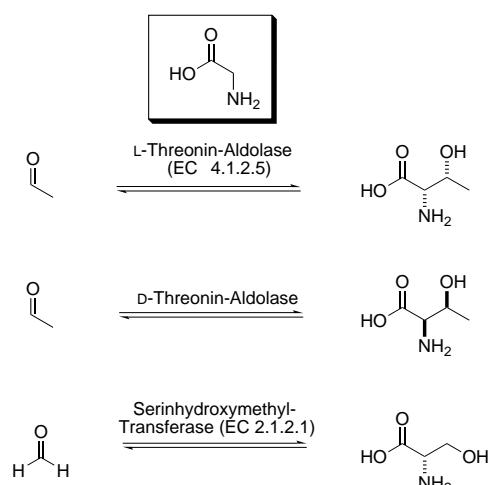


Schema 18. a) DERA/RAMA-katalysierte Tandemreaktion. b) DERA/NeuAc-Aldolase-katalysierte Tandemreaktion.

Schema 19. DERA-katalysierte Synthese von Epothilon-Schlüsselfragmenten. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TIPS = Triisopropylsilyl.

#### 2.1.4. Glycin-abhängige Aldolasen

Glycin-abhängige Aldolasen (Schema 20) katalysieren die reversible Kondensation von Glycin mit einem Aldehydacceptor unter Bildung von  $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -aminosäuren. Diese



Schema 20. Glycin-abhängige Aldolasen und von ihnen katalysierte Reaktionen.

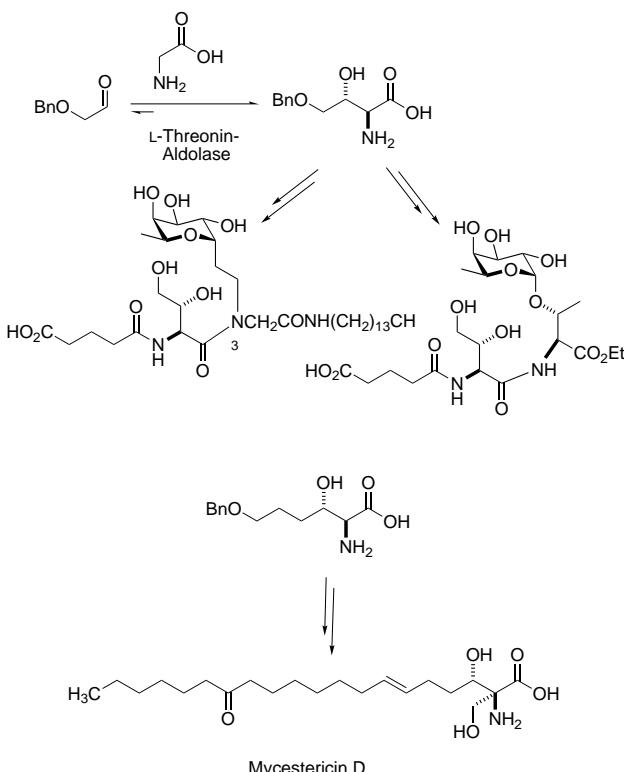
Enzyme fanden vielfältige Anwendung in der Racematspaltung von  $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -aminoäuren. Es sind jedoch nur wenige Beispiele für ihre Verwendung in Reaktionen bekannt, bei denen Bindungen geknüpft werden. L-Threonin-Aldolase akzeptiert eine Reihe von Substraten,<sup>[53]</sup> aber häufig bilden sich Mischungen der *erythro*- und *threo*-Produkte, wobei das *erythro*-Produkt bevorzugt gebildet wird (Tabelle 2).

Tabelle 2. L-Threonin-Aldolase-katalysierte Synthese von L- $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -aminoäuren.

R	Ausb. [%]	Verhältnis <i>erythro</i> : <i>threo</i>
CH <sub>3</sub>	38	93:7
Ph	87	60:40
N <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	45–75	70:30 bis 100:0
BnOCH <sub>2</sub>	78	92:8
BnO <sup>^</sup> CH <sub>2</sub>	53	53:47
BnO <sup>^</sup> CH <sub>2</sub> O <sup>^</sup> CH <sub>2</sub>	45	92:8
PhS <sup>^</sup> CH <sub>2</sub>	80	50:50
	10	86:14

Bei Verwendung von Hydroxyaldehyden werden aufgrund von Wechselwirkungen mit freien Aminogruppen komplexe Mischungen von Produkten erhalten. Durch das Schützen der Hydroxygruppe kann dieses Problem umgangen werden. Im Allgemeinen führt die Substitution in der  $\alpha$ -Position mit Heteroatomen zu hohen *erythro*/*threo*-Verhältnissen. Wie bei anderen Typen von Aldolasen sind  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde keine Acceptorsubstrate. Thiophenol-substituierte Aldehyde

werden hingegen akzeptiert, was in einer Synthese von ungesättigten Aminoäuren ausgenutzt werden könnte. Die Produkte, die aus der L-Threonin-Aldolase-katalysierten Kondensation von Benzyloxyacetaldehyd und Benzyloxybutanal mit Glycin hervorgehen, fanden Verwendung in der Synthese von wirkungsvollen Sialyl-Lewis<sup>x</sup>-Mimetika<sup>[54a,b]</sup> und des Immunsuppressivums Mycestericin D<sup>[54c]</sup> (Schema 21).



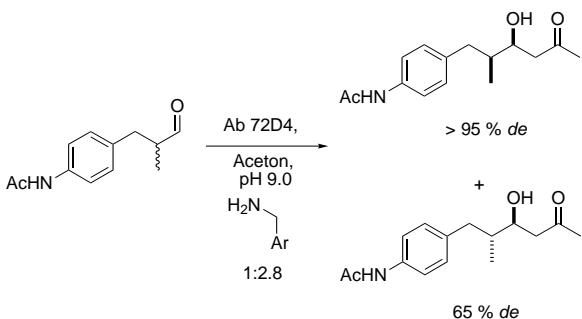
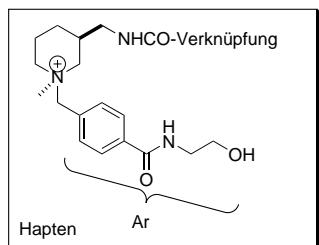
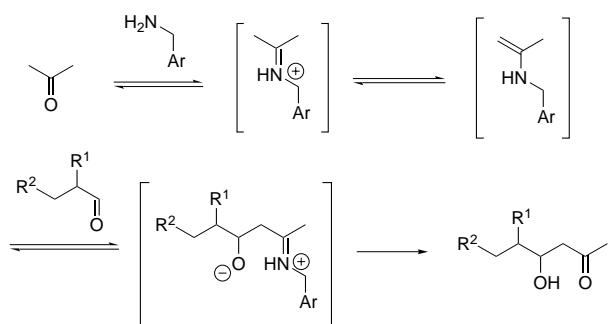
Schema 21. Einsatz von L-Threonin-Aldolase zur Synthese von Sialyl-Lewis<sup>x</sup>-Mimetika. Bn = Benzyll.

## 2.2. Katalytische Antikörper

In den letzten Jahren hat die Verwendung von katalytischen Antikörpern einen Zugang zu neuen Proteinkatalysatoren eröffnet, die eine große Bandbreite von Reaktionen katalysieren.<sup>[55]</sup> Monoklonale Antikörper wurden gegen eine Reihe von Haptopen hergestellt, die entworfen wurden, um die Übergangszustände spezifischer Reaktionen nachzuahmen. Sie sind in der Lage, diese Reaktionen mit bemerkenswerten Geschwindigkeiten zu katalysieren. Durch geeignetes Design des Antigens können spezifische funktionelle Gruppen in die Bindungstasche eines Antikörpers eingeführt werden, um die durchgeführten Reaktionen durch Säure/Base-Katalyse, nucleophile/elektrophile Katalyse und Katalyse durch Verzerrung oder räumliche Annäherung der Reaktanten zu erleichtern. Bis heute sind mit der Methode der katalytischen Antikörper viele neue katalytische Reaktionen, einschließlich solcher, die unter anderen Bedingungen benachteiligt oder nicht durchführbar sind oder die im Vergleich zu den entsprechenden enzymatischen Methoden unterschiedliche Mechanismen oder Spezifitäten aufweisen, entwickelt wor-

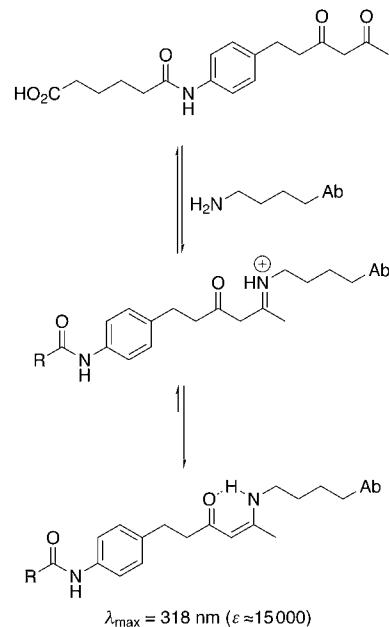
den. Die Antikörper können leicht und in großen Mengen hergestellt werden. Katalytische Antikörper mit Aldolaseaktivität, die kürzlich entwickelt wurden, haben die Effizienz der natürlichen Aldolasen bei einer breiteren Substratakzeptanz.

Grundlegende Fortschritte auf diesem Gebiet wurden durch die Entwicklung von Antikörpern gemacht, die ein primäres Amin als Cofaktor binden und so Typ-I-Aldolasen nachahmen. Unter Verwendung eines speziell entworfenen Haptens als Analogon des energiereichen Iminium-Ion-Übergangszustands konnten Antikörper produziert werden, welche die Aldolkondensation von Aceton und Aldehydacceptoren katalysieren<sup>[56]</sup> (Schema 22). Obwohl keine stereochemische Information in das Übergangszustandsanalogon eingebracht wurde, katalysieren die Antikörper die stereoselektive Addition an die *si*-Seite des Aldehyds.



Schema 22. Der erste Ansatz zur Herstellung von katalytischen Antikörpern mit Aldolaseaktivität. Ab = Antikörper.

Mit der Entwicklung des Konzepts der reaktiven Immunisierung wurde dieses Forschungsgebiet weiter vorangebracht.<sup>[57, 58]</sup> Statt Antikörper gegen ein Hapten zu erzeugen, das den Übergangszustand nachahmt, wurden Antikörper gegen ein  $\beta$ -Diketon entwickelt, das als chemische Falle dient, indem es den Lysin-abhängigen Mechanismus der Typ-I-Aldolasen in das aktive Zentrum einbringt (Schema 23).<sup>[59]</sup>



Schema 23. Methode der reaktiven Immunisierung zur Herstellung von katalytischen Antikörpern mit Aldolaseaktivität.

Die  $\epsilon$ -Aminogruppe einer Lysinseitenkette im aktiven Zentrum reagiert mit dem  $\beta$ -Diketon unter Bildung eines  $\beta$ -Ketimins, das zum stabilen vinylogen Amid tautomerisiert. Die Bildung des vinylogen Amids kann durch UV-Spektroskopie verfolgt werden. Mit dieser Methode wurden zwei katalytische Antikörper mit Aldolaseaktivität, 38C2 und 33F12, gefunden, die eine bemerkenswerte Anwendungsbreite aufweisen.<sup>[60]</sup> Die Struktur von 33F12 wurde aufgeklärt. Die Lysinseitenkette, die die Schiff-Base bildet, befindet sich demnach in einer hydrophoben Tasche am Boden der Bindungsstelle, was ihren geringeren  $pK_a$ -Wert von 5.5 erklärt (Abbildung 3).<sup>[59]</sup>

Im Unterschied zu den natürlichen Aldolasen akzeptieren die katalytischen Antikörper eine große Vielfalt an Ketondonorsubstraten (Abbildung 4a). Kleine aliphatische Ketone werden sehr gut toleriert. Jedoch entstehen bei Verwendung unsymmetrischer Ketone Produktmischungen, die aus der

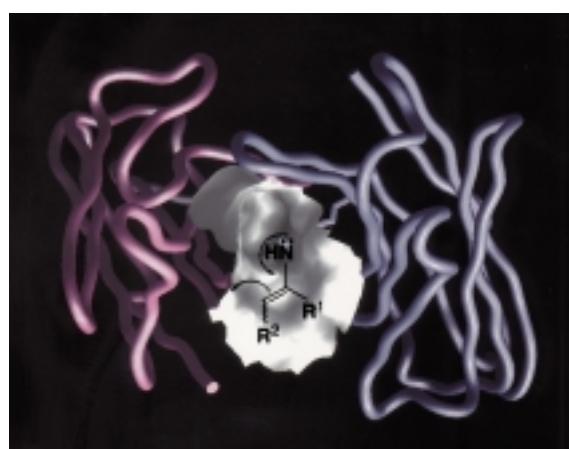


Abbildung 3. Räumliche Darstellung der Bindungstasche des Fab-Fragments des katalytischen Antikörpers 33F12. Der nucleophile Rest Lys<sup>H93</sup> befindet sich am Boden der hydrophoben Tasche.

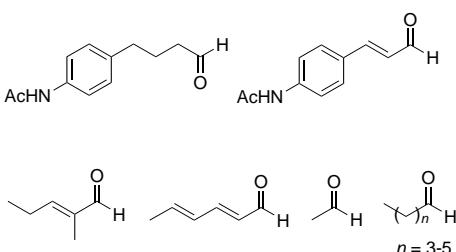
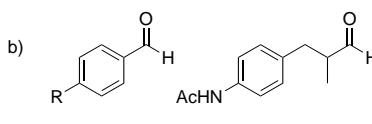
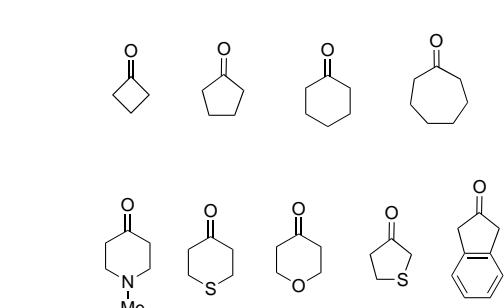
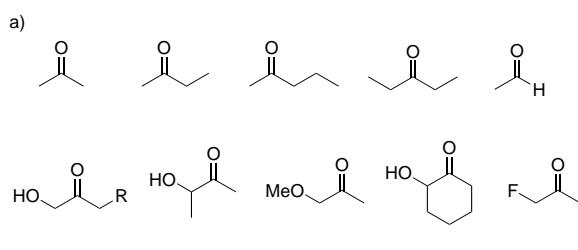


Abbildung 4. Von katalytischen Antikörpern mit Aldolaseaktivität akzeptierte Donoren (a) und Acceptor (b).

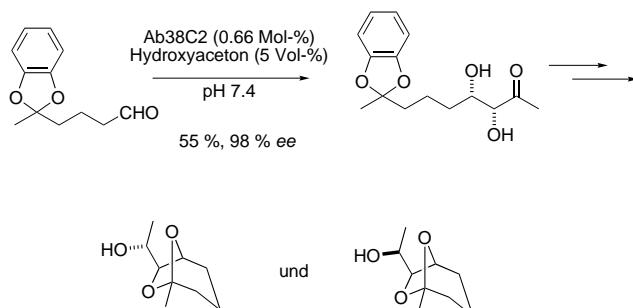
Reaktion an beiden  $\alpha$ -Positionen resultieren. Weit bessere Regioselektivitäten werden mit  $\alpha$ -Heteroatom-substituierten Ketonen erhalten, da die Reaktion fast ausschließlich an dem Kohlenstoffatom stattfindet, das das Heteroatom trägt. Interessanterweise wird bei der Reaktion von Fluoraceton ein zur natürlichen Aldolase DERA entgegengesetzter regiochemischer Verlauf beobachtet, was einen Zugang zu den komplementären Produkten eröffnet.

Eine große Zahl von Aldehyden kann als Acceptor eingesetzt werden (Abbildung 4b). Zusätzlich zu den Aldehydacceptoren, die das zur Erzeugung des Antikörpers wichtige Hapten nachahmen, werden auch einfache aliphatische Aldehyde gut toleriert. Polyhydroxylierte Aldehyde wie Glyceraldehyd, Glucose und Ribose dienen nicht als Substrate, was wahrscheinlich mit der hydrophoben Natur des aktiven Zentrums begründet werden kann. Aromatische und  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde sind, anders als bei natürlichen Aldolasen, hervorragende Substrate.

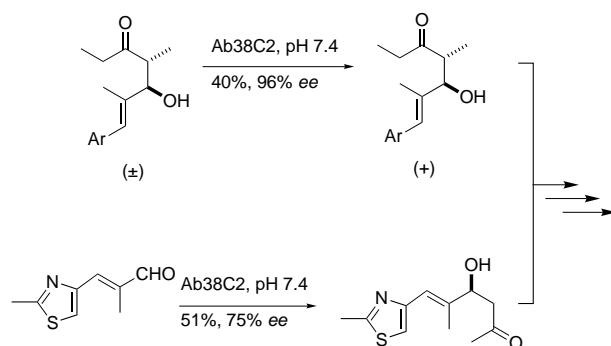
Der stereochemische Verlauf der Addition ist abhängig vom Donor. Wird Aceton als Donorsubstrat eingesetzt, erfolgt die Addition von der *si*-Seite der Carbonylfunktion, während beim Einsatz von Hydroxyaceton die *re*-Seite

angegriffen wird. Die Stereoselektivität ist im Allgemeinen relativ hoch, es werden meistens *ee*-Werte von >99 % erhalten. Als allgemeine Regel gilt, dass bei Acceptor mit einem  $sp^2$ -Zentrum in der  $\alpha$ -Position bessere Enantioselektivitäten beobachtet werden. Etwas schlechtere Enantioselektivitäten resultieren bei Acceptor mit einem  $sp^3$ -Zentrum in der  $\alpha$ -Position.

Die Nützlichkeit dieser Methode wurde durch die von Antikörpern mit Aldolaseaktivität katalysierten Synthesen von Brevicominen<sup>[61]</sup> (Schema 24) und Epothilonen<sup>[62]</sup> (Schema 25) demonstriert. Der Antikörper 38C2 ist mittlerweile im

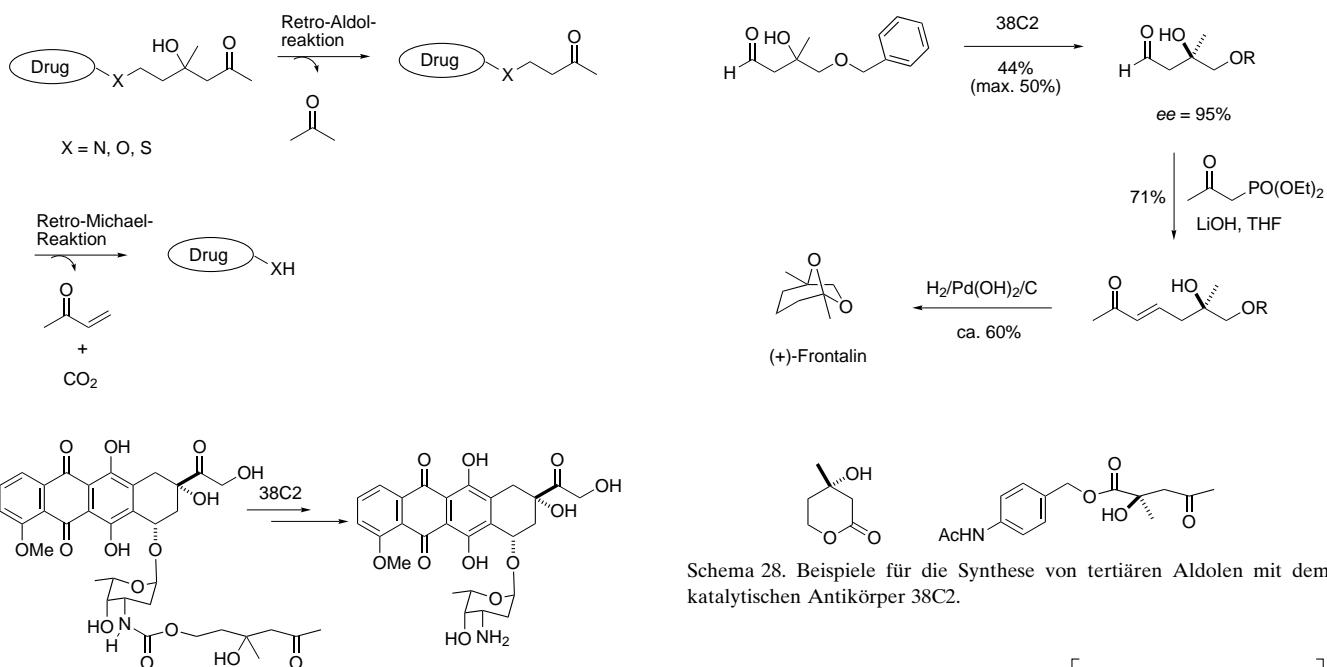


Schema 24. Antikörper-katalysierter Zugang zu den Brevocominen.



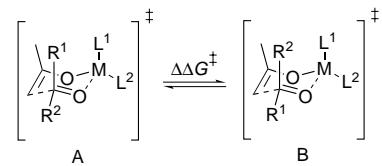
Schema 25. Antikörper-katalysierter Zugang zu den Epothilonen.

Handel erhältlich. Kürzlich wurde er als Katalysator zur Aktivierung von Prodrugs verwendet.<sup>[63]</sup> Es konnte gezeigt werden, dass die selektive Abspaltung Pharmakon-maskierender Gruppen über sequentielle Retro-Aldol- und Retro-Michael-Reaktionen von 38C2 katalysiert wird (Schema 26). Dieser Antikörper wurde ebenfalls in der enantioselektiven Retro-Aldolreaktion tertiärer Aldole, die unterschiedliche Heteroatom-substituierte quartäre Kohlenstoffzentren enthielten, eingesetzt,<sup>[64]</sup> was zu enantiomerenreichen tertiären Aldolen führte, meistens mit *ee*-Werten von >95 %. Die Synthese von enantiomerenreinen tertiären Aldolen unter Ausnutzung der katalytischen asymmetrischen Aldolreaktion mit Ketonacceptoren stellt eine große Heraus-



Schema 26. Oben: Prodrug-Aktivierung über sequentielle Retro-Aldol- und Retro-Michael-Reaktion. Unten: Doxorubicin-Prodrug-Aktivierung durch den Antikörper 38C2.

forderung dar, da die Energiedifferenz zwischen den diastereomeren Übergangszuständen, in denen ein kleiner Ligand gebunden ist, im Vergleich zu den Fällen, in denen Aldehyde als Acceptoren eingesetzt wurden ( $\Delta\Delta G^\ddagger \approx 1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), relativ klein ist ( $< 0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ; Schema 27). Die verschiedenen tertiären Aldole, die in diesen Studien synthetisiert wurden, konnten bei den Synthesen von (+)-Frontalin, der Seitenkette von Saframycin H und Mevalonolacton eingesetzt werden (Schema 28).



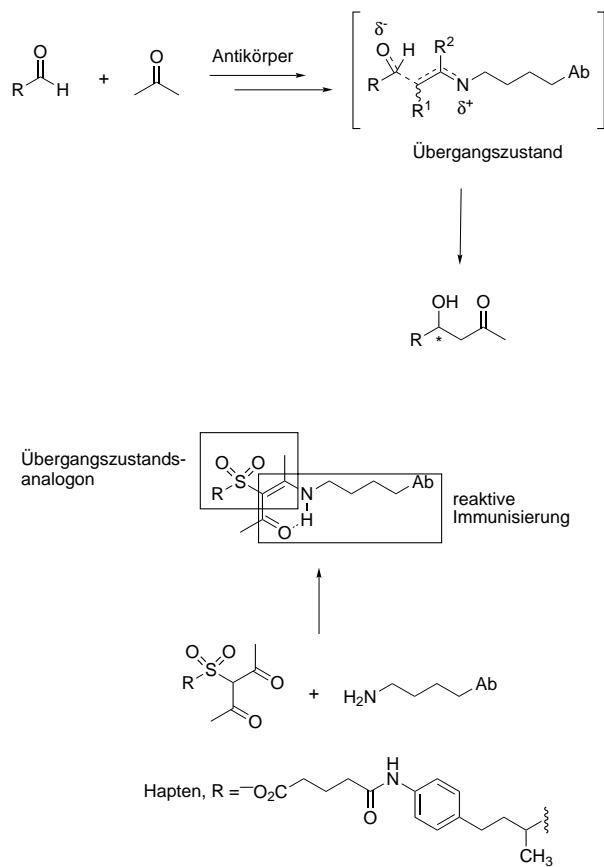
1)  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Alkyl}; \Delta\Delta G^\ddagger = 1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$

2)  $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alkyl}; \Delta\Delta G^\ddagger = 0.1 - 0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$

Schema 27. Mutmaßliche diastereomere Übergangszustände bei der Synthese eines tertiären Aldols.

Um das Repertoire und die Effizienz der Aldolreaktion weiter zu steigern und um Antikörper mit komplementärer Enantioselektivität zu entwickeln, wurde ein  $\beta$ -Diketosulfon als Hapten verwendet<sup>[65]</sup> (Schema 29). Die tetraedrische Struktur der Sulfoneinheit in diesem Hapten ahmt den tetraedrischen Übergangszustand im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der C-C-Bindungsknüpfung nach und könnte somit den nucleophilen Angriff des Enaminon-Intermediats auf den Acceptoraldehyd erleichtern. Tatsächlich wurden weitere katalytische Antikörper mit einer großen Anwen-

Schema 28. Beispiele für die Synthese von tertiären Aldolen mit dem katalytischen Antikörper 38C2.



Schema 29. Verwendung eines  $\beta$ -Diketosulfons als Hapten zur Herstellung katalytischer Antikörper.

dungsbreite unter Ausnutzung dieses Ansatzes hergestellt. Darüber hinaus war der in dieser Untersuchung erzeugte Antikörper 93F3 effizienter ( $k_{\text{cat}} \approx 3 \text{ min}^{-1}$ ) als und enantio-komplementär zu 38C2; das nicht weiter umgesetzte *S*-Aldol wurde in > 96 % ee erhalten.

Der auf dem Mechanismus basierende Ansatz zur Herstellung katalytischer Antikörper in Verbindung mit dem schnel-

len Prozess der Immunselektion, der anhand der oben erwähnten Beispiele aufgezeigt wurde, bietet einen neuen und aufregenden Weg für den Entwurf und die Verbesserung von Katalysatoren.

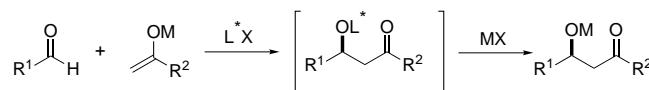
### 3. Chemische Methoden

Die Suche nach einfachen Katalysatoren, die die Selektivität von biochemischen Methoden erreichen und darüber hinaus eine breitere Substratakzeptanz bieten, ist seit einigen Jahren Gegenstand intensiver Forschungen.<sup>[66]</sup> Es wurden einige hervorragende Methoden entwickelt, und im Rahmen dieses Übersichtsartikels werden sie in die folgenden Kategorien eingeteilt: 1) Aktivierung des Acceptors, 2) Aktivierung des Donors und 3) gleichzeitige Aktivierung von Donor und Acceptor.

#### 3.1. Aktivierung des Acceptors

Die katalytische Aktivierung von Acceptoraldehyden hinsichtlich der Addition von Silylenolethern, allgemein bekannt als Mukaiyama-Reaktion,<sup>[67]</sup> gilt als eine der besonders erfolgreichen Varianten zur Durchführung einer Aldolreaktion. Seit der Entdeckung,<sup>[68]</sup> dass chirale Lewis-Säuren die enantioselektive Addition an den aktivierte Aldehyd unterstützen, wurde laufend über Verbesserungen berichtet.

Der Katalysator koordiniert an den Aldehyd, wobei eine asymmetrische Umgebung geschaffen wird. Der Komplex wird dann durch ein Enolat von der am wenigsten sterisch gehinderten Seite angegriffen, was zur Bildung des Aldolprodukts führt. Wie in Schema 30 gezeigt ist, muss die wichtige



$L^*$  = chirale Lewis-Säure, M = Metall

Schema 30. Die Mukaiyama-Reaktion.

Austauschreaktion zwischen  $L^*$  und M stattfinden, um den Katalysator zu regenerieren. Aus diesem Grund ist die richtige Wahl von  $L^*$  von außerordentlicher Wichtigkeit. Für einen wirksamen Chiralitätstransfer muss ein erfolgreicher Katalysator stark genug an das Carbonyl-Sauerstoffatom des Acceptoraldehyds koordinieren, damit ein kompakter Übergangszustand gebildet werden kann. Zur gleichen Zeit darf keine zu starke Bindung zum entstehenden Alkoxyd gebildet werden, die keinen Umsatz mehr ermöglicht. Das zweite Problem, das vermieden werden muss, ist die Bildung von  $M^+$ ,<sup>[69]</sup> das die Reaktion über einen achiralen Weg katalysieren könnte, was wiederum zu verringerten Enantioselektivitäten führen würde. Viele Systeme, sowohl mit metallischen als auch mit nichtmetallischen Lewis-Säuren, wurden im Hinblick auf diese Probleme entwickelt.

#### 3.1.1. Zinnkomplexe

Die ersten erfolgreichen katalysierten asymmetrischen Mukaiyama-Reaktionen wurden mit Zinn(II)-Komplexen durchgeführt.<sup>[70]</sup> Die Katalysatoren werden aus einem von L-Prolin abgeleiteten chiralen Diamin und Zinn(II)-triflat (Triflat = Tf = Trifluormethansulfonat) in situ hergestellt. In Abbildung 5 sind einige erfolgreich eingesetzte Diamine

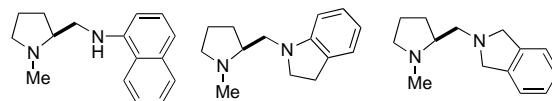
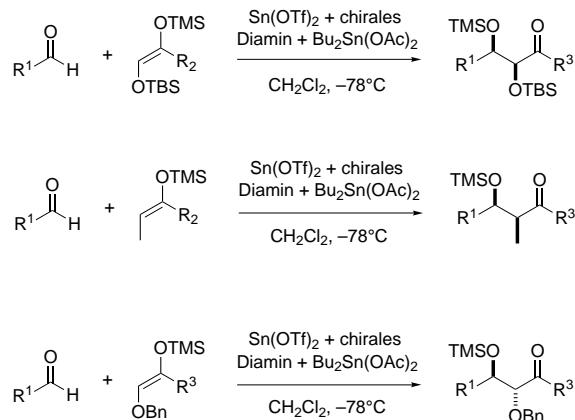


Abbildung 5. Chirale Diamine zur Herstellung von Zinn(II)-Komplexen, die als Katalysatoren in der asymmetrischen Mukaiyama-Aldolreaktion eingesetzt werden.

gezeigt. Die Reaktion zwischen Aldehyden und entweder aus Estern oder Thioestern hergestellten Ketensilyacetalen ist hohenantioselektiv mit ee-Werten von >98 %. Für hohe Enantioselektivitäten ist ein Cofaktor, z. B. Dibutylzinn-diacetat,<sup>[71]</sup> erforderlich. Der Cofaktor hat eine Affinität für Silicium und dient wahrscheinlich dazu, das Silylenolat mit dem Promotor zu verknüpfen,<sup>[72]</sup> was zu einem kompakteren Übergangszustand und somit zu einem wirksameren Chiralitätstransfer führt. Durch NMR-Studien konnte gezeigt werden, dass es im Silylenolether keinen Metallaustausch von Silicium zu Zinn gibt und die Reaktion daher nicht über ein Zinnenolat verläuft.<sup>[73]</sup>

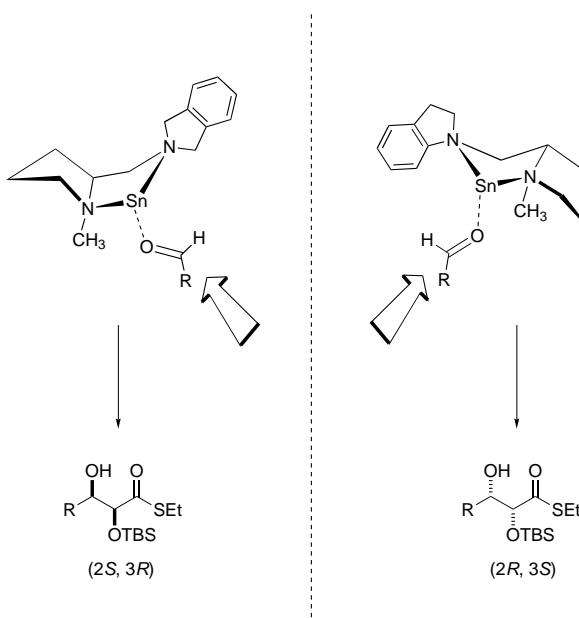
Durch geeignete Wahl des Ketensilyacetals sind sowohl syn- als auch anti-Diolprodukte zugänglich (Schema 31). Nichtkoordinierende  $\alpha$ -Substituenten, wie Alkylgruppen



Schema 31. Zinn(II)-katalysierte asymmetrische Mukaiyama-Aldolreaktion. TMS = Trimethylsilyl.

oder die *tert*-Butyldimethylsiloxygruppe, werden stereoselektiv in die syn-Produkte überführt. Koordinierende Substituenten, beispielsweise eine  $\alpha$ -Benzoyloxygruppe, koordinieren an das Zinnzentrum und führen zur Bildung von anti-Produkten.<sup>[74]</sup> Eine breite Palette an Aldehyden kann eingesetzt werden: aliphatische, aromatische und  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde führen zu Produkten in hoher Ausbeute und mit sehr hohen Enantioselektivitäten.

Der Grund für die Selektivität liegt in der Konformation des Zinn(II)-Diamin-Komplexes, der eine Bicyclo[3.3.0]octan-ähnliche Struktur annimmt (Schema 32).<sup>[75]</sup> Die absolute Konfiguration der Produkte kann durch die geeignete Wahl



Schema 32. Beide Enantiomere des aus L-Prolin erhaltenen Katalysators.

des chiralen Diamins gesteuert werden. Bemerkenswerterweise führt die einfache Veränderung des Substitutionsmusters eines Benzolrings zu einer vollständigen Umkehr der Konfiguration.<sup>[73]</sup> Durch einen Wechsel der Konformation des Katalysators führen die Indolin- und Isoindolingruppen zu pseudoenantiotopen Übergangszuständen (Schema 32) und daher auch zu entgegengesetzten Stereoisomeren. Dieses Katalysatorsystem wurde erfolgreich für den Schlüsselschritt bei der Totalsynthese der fungiziden Sphingofungin-Naturstoffe<sup>[76a]</sup> (Schema 33) sowie der gegen Malaria wirkenden Febrifugine/Isofebrifugine<sup>[76b]</sup> eingesetzt.

### 3.1.2. Titankomplexe

Beachtliche Aufmerksamkeit wurde Titan(IV)-Katalysatoren für die asymmetrische Mukaiyama-Aldolreaktion gewidmet.<sup>[69, 77–81]</sup> Die erfolgreichsten Katalysatoren werden durch die Umsetzung einer Titan(IV)-Verbindung mit einem Liganden vom (R)- oder (S)-BINOL-Typ (Abbildung 6) erhalten.<sup>[69, 74]</sup>

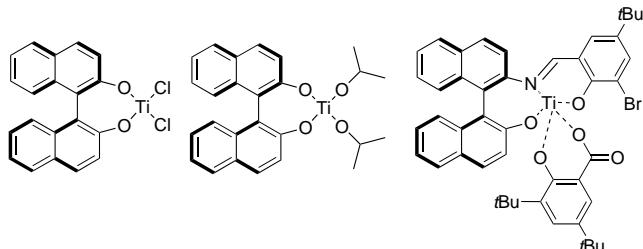
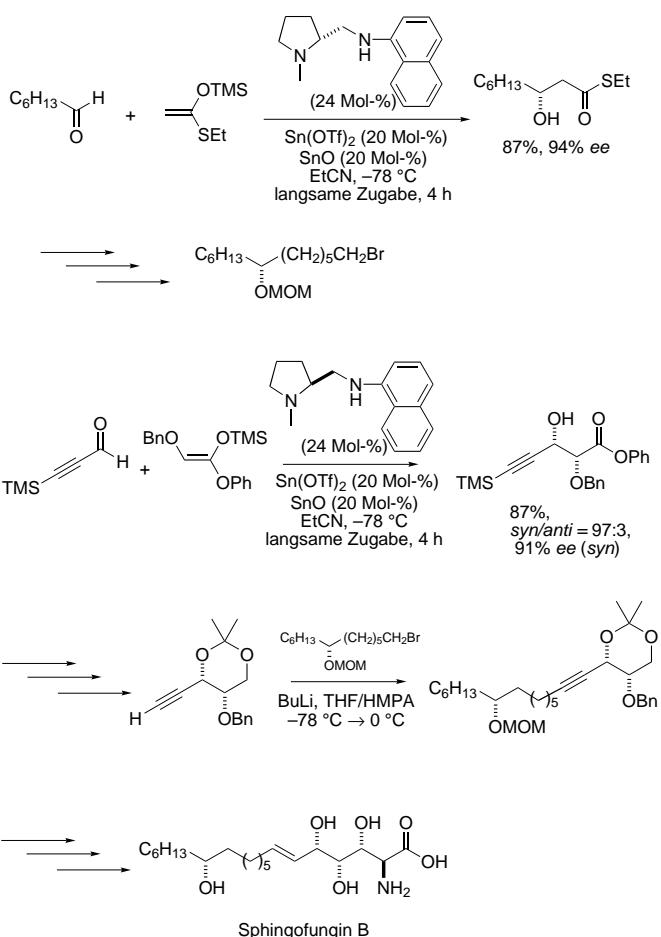
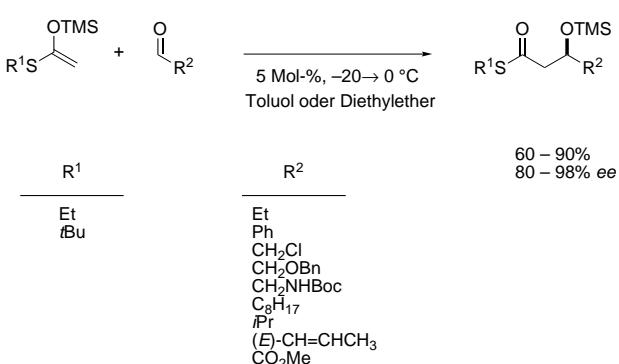


Abbildung 6. Titankatalysatoren, die in der asymmetrischen Mukaiyama-Aldolreaktion erfolgreich eingesetzt wurden.



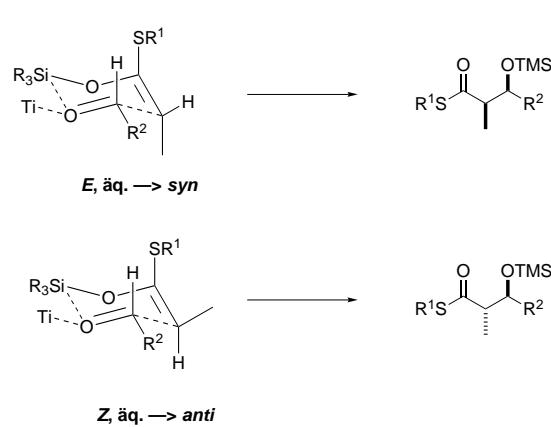
Schema 33. Zinn(II)-Diamin-katalysierte chirale Aldoladdition zur Synthese der Sphingofungine. HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Die einfachen BINOL-Verbindungen sind effektive Katalysatoren für die Aldolreaktion zwischen Aldehyden und von Thioestern abgeleiteten Ketensilyacetalen (Schema 34).<sup>[78, 81]</sup> Aromatische, aliphatische,  $\alpha,\beta$ -ungesättigte,  $\alpha$ -Heteroatom-substituierte und  $\alpha$ -verzweigte Aldehyde sind in dieser Reaktion verwendbar und ergeben die entsprechenden Aldoladdukte in guten bis sehr guten Ausbeuten. Die hervorragende Enantioselektivität dieser Reaktion (bis zu 98% ee) wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Die Größe der Gruppe am Schwefelatom des aus dem Thioester gebildeten



Schema 34. BINOL-Titan(IV)-katalysierte Aldolreaktion. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.

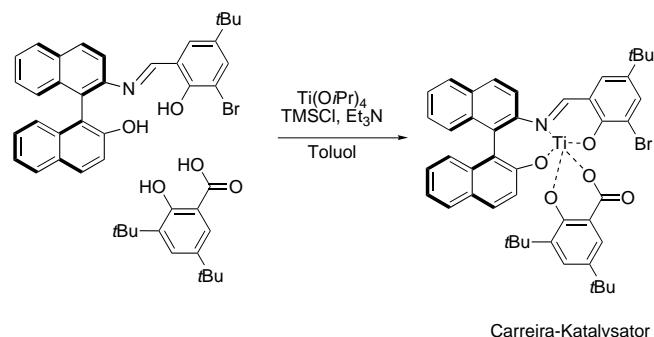
Silylacetals ist wichtig: Die größere *tert*-Butylgruppe führt zu höheren *ee*-Werten als die kleinere Ethylgruppe.<sup>[81]</sup> Die enantiofaciale Selektivität wird ebenfalls durch die Polarität des Lösungsmittels beeinflusst. So weist Toluol eine höhere Selektivität als polarere Lösungsmittel wie Dichlormethan, Propionitril oder Nitroethan auf.<sup>[81]</sup> In einigen Fällen scheint Diethylether ebenfalls ein gutes Lösungsmittel für diese Synthesen zu sein.<sup>[78]</sup> Die enantiofaciale Selektivität ist recht gut vorhersagbar: Mit dem (*R*)-BINOL-Katalysator entsteht das *R*-konfigurierte Produkt, während der (*S*)-Binol-Katalysator das *S*-konfigurierte Produkt liefert. Bei  $\alpha$ -substituierten Ketensilyacetalen wird die relative Konfiguration des Produkts durch die Geometrie des Olefins beeinflusst: Das *E*-Isomer führt zu *syn*-Produkten, das *Z*-Isomer zu den entsprechenden *anti*-Produkten. Die Stereospezifität kann dabei durch das Modell eines cyclischen Übergangszustandes erklärt werden<sup>[81]</sup> (Schema 35).



Schema 35. Modell eines silatropen En-Übergangszustandes.

Eine weitere Verbesserung dieser Methode stellt der Carreira-Katalysator dar,<sup>[80]</sup> der *in situ* durch die Kombination eines aus BINOL hergestellten dreizähnigen Liganden,  $Ti(OiPr)_4$  und Salicylsäure in Gegenwart von Trimethylsilylchlorid und Triethylamin dargestellt wird (Schema 36). Diese Titanverbindung katalysiert die Aldolreaktion einer Vielzahl von Aldehyden mit Ketensilyacetalen, die aus den entsprechenden Estern durch die Umsetzung mit Silyldienolaten erhalten werden.<sup>[82a]</sup> Diese Reaktionen können mit nur 0.5 Mol-% Katalysator bei  $-20^{\circ}C$  durchgeführt werden. Die Salicylsäure hilft dabei vermutlich beim Afbangen und der Übertragung von „ $Me_3Si^+$ “, welches dafür bekannt ist, die achirale Reaktion zu katalysieren,<sup>[69]</sup> und verbessert dadurch die Enantioselektivität der Reaktion.

Die Reaktion von Ketensilyacetalen, die von Estern abgeleitet sind, liefert die entsprechenden  $\beta$ -Hydroxyester in hohen Ausbeuten und mit bis zu 98 % *ee* (Schema 36). Aliphatische, aromatische sowie ungesättigte Aldehyde sind hervorragende Substrate, wobei Alkenyl- und Alkinylaldehyde die besten Resultate ergeben. Das Silyldienolat ist ein hervorragendes Donorsubstrat, das die entsprechenden Acetoacetataddukte in guten Ausbeuten und mit hoher Enantioselektivität ergibt.<sup>[82a]</sup> Dieser Katalysator wurde bei der Synthese von Antibiotika wie Macrolactin A<sup>[82b]</sup> und Roflamycin<sup>[82c]</sup> eingesetzt.



R = Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl

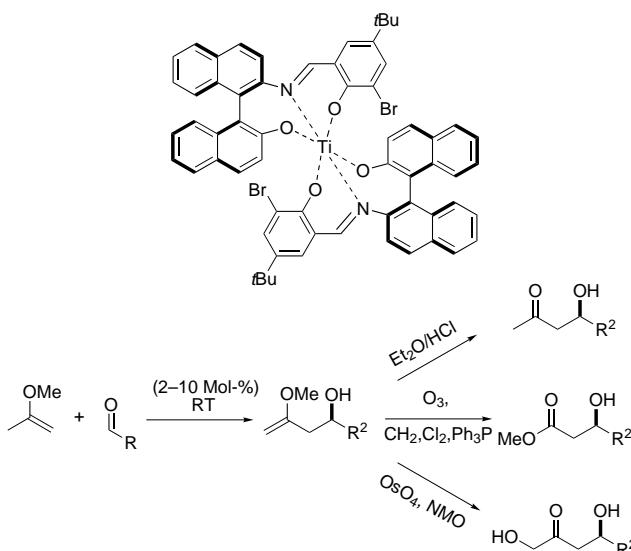
Schema 36. Oben: Herstellung des Carreira-Katalysators. Unten: Reaktionen unter Verwendung des Carreira-Katalysators.

Die Wahl des Lösungsmittels spielt bei dieser Reaktion eine wichtige Rolle. Um die Bildung von „ $Me_3Si^+$ “ so gut wie möglich zu unterdrücken, wird die Reaktion meist in einem unpolaren Lösungsmittel wie Toluol oder Benzol durchgeführt. In Diethylether wird ebenfalls eine hohe Enantioselektivität erzielt. Die Verwendung von polaren aprotischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan oder Tetrahydrofuran, die die Bildung von „ $Me_3Si^+$ “ begünstigen, hat einen deutlichen Verlust an Enantioselektivität zur Folge.

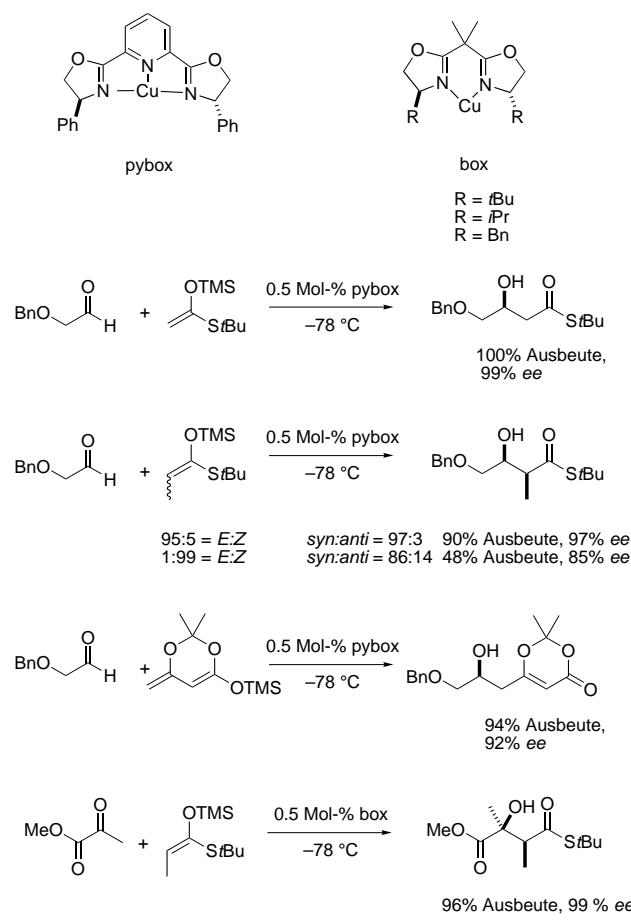
Ein ähnlicher Katalysator, der aus zwei Äquivalenten des dreizähnigen Liganden in Gegenwart eines sterisch gehinderten Amins hergestellt wird, katalysiert die Aldolreaktion von kommerziell erhältlichem 2-Methoxypropen mit einer Vielzahl von Aldehyden in Ausbeuten von 79–99 % und bis zu 99 % *ee*<sup>[83]</sup> (Schema 37). Nach saurer Aufarbeitung erhält man die  $\beta$ -Hydroxyketon-Addukte. In Abwesenheit einer Säure kann die Vinylether-Zwischenstufe isoliert und in weitere Verbindungen überführt werden.

### 3.1.3. Kupferkomplexe

Es wurde gezeigt, dass Bis(oxazolinyl)kupfer(II)-Komplexe effektive chirale Lewis-Säure-Katalysatoren für die Mukaiyama-Aldolreaktion von Ketensilyacetalen sind (Schema 38).<sup>[84, 85]</sup> Als Acceptoren werden bei dieser Reaktion Aldehyde benötigt, die in  $\alpha$ -Stellung eine Gruppe tragen, die zur Chelatisierung befähigt ist. Pyruvatester und  $\alpha$ -Benzyl-oxyaldehyde sind sehr gute Substrate und ergeben die entsprechenden Aldoladdukte in sehr guten Ausbeuten (85–100 %) mit hervorragender enantiofacialer Selektivität (92–99 % *ee*). Die Reaktion mit Pyruvatestern ist eine



Schema 37. Titan-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion mit 2-Methoxypropen. Der Titankatalysator ist im oberen Teil dargestellt. NMO = 4-Methylmorpholin-N-oxid.



Schema 38. Kupfer-katalysierte asymmetrische Aldolreaktionen.

wichtige Methode zur enantioselektiven Herstellung von tertiären Alkoholen.

Ein Fünfring-Chelat ist für diese Reaktion essentiell; die Reaktion mit  $\beta$ -(Benzoyloxy)propionaldehyd lieferte ein race-

mischiges Produkt. ESR-Studien zeigten das Vorliegen eines quadratisch-pyramidalen Katalysator-Aldehyd-Komplexes.<sup>[84a]</sup> Für die Bindung des Aldehyds gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten. Da die Position mit der stärkeren Bindung allerdings in der Ebene der Liganden liegt, während in der axialen Position eine schwächere Bindung resultiert, ergibt sich eine einheitliche Koordination des Substrates (Abbildung 7). Der Angriff des Donorenolats erfolgt von der sterisch weniger gehinderten *si*-Seite.

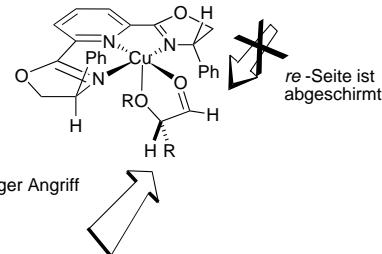


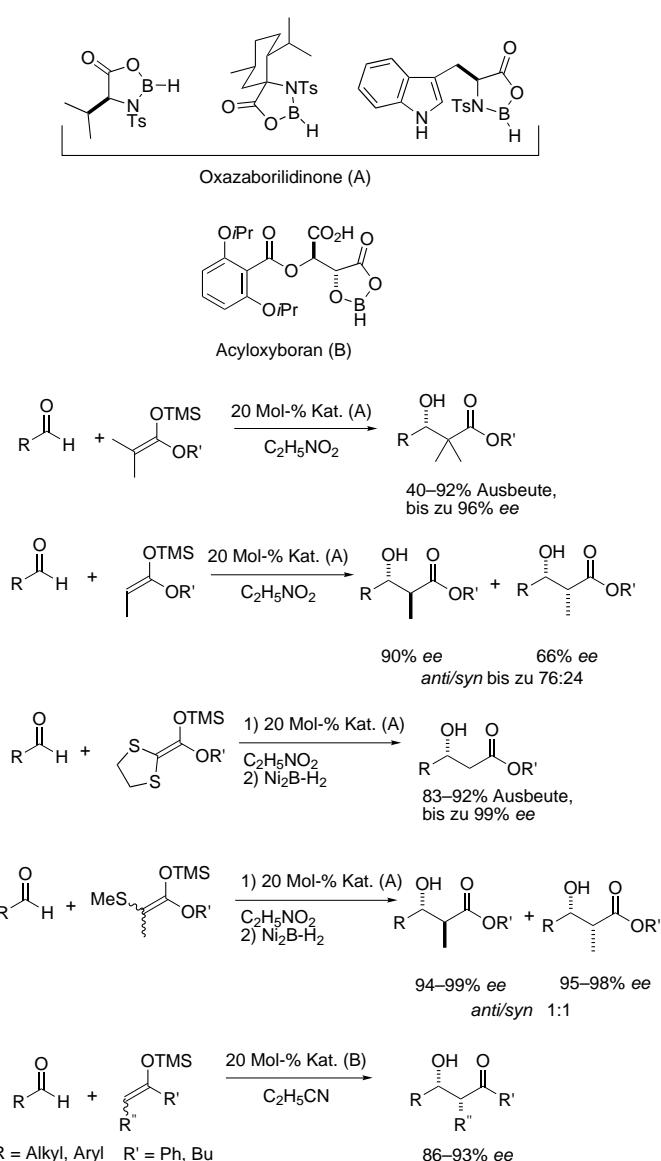
Abbildung 7. Komplex aus Kupfer(II)-Katalysator und Aldehyd.

Sowohl *E*- als auch *Z*- $\alpha$ -substituierte Ketensilylacetale führen bevorzugt zu den *syn*-Addukten, allerdings sind sowohl Ausbeute als auch Selektivität im Falle des *E*-Isomers deutlich geringer.<sup>[84a, 85]</sup> Der von Carreira entwickelte BINAP-Kupfer(II)-Komplex wurde mechanistisch untersucht<sup>[86a]</sup> und zur Synthese des Polyolfragments von Amphotericin<sup>[86b]</sup> eingesetzt. Wird in diesem Komplex Cu<sup>II</sup> durch Sn<sup>II</sup> ersetzt, so bilden sich bei der Reaktion mit Methylpyruvat bemerkenswerterweise die *anti*-Addukte mit hoher Selektivität (*anti/syn* bis zu 99:1; bis zu 99 % ee).<sup>[87]</sup> Vor kurzem wurde gezeigt, dass das Bis(oxazolin)-komplexierte Kupfer(II)-System auch in wässrigen Medien wie Wasser/Alkohol oder reinem Wasser funktioniert, obgleich die enantiofaciale Selektivität sowie die Effektivität geringer als in aprotischen Lösungsmitteln ist.<sup>[85]</sup>

### 3.1.4. Borkomplexe

Achirale Borkatalysatoren wie Dibutylbortriflat (Bu<sub>2</sub>BOTf)<sup>[88]</sup> wurden bei der Synthese des Krebstherapeutikums Altohyrtin C eingesetzt. Chirale Borkatalysatoren wie chirale Oxazaborolidinone<sup>[89–91]</sup> und chirale Acyloxyborane<sup>[92]</sup> wurden bei der asymmetrischen Aldolkondensation von Aldehyden mit Ketensilylacetalen und Silylenolethern verwendet (Schema 39). Beide Katalysatoren werden durch die einfache Addition von Boran an  $\alpha$ -Aminosäuren oder Weinsäurederivate hergestellt. Reaktionen, die durch Borane katalysiert werden, welche von (*S*)-Aminosäuren oder natürlichen Tartraten abgeleitet sind, liefern die (*R*)-Aldoladdukte. Es wurde auch über ein polymergebundenes chirales Oxazaborolidinon berichtet, das eine geringere Enantioselektivität aufweist.<sup>[93]</sup>

Bei der Reaktion von Ketensilylacetalen ist die  $\alpha$ -Substitution für eine hohe Enantioselektivität von großer Bedeutung. Dimethyl- und monomethylsubstituierte Ketensilylacetale sind sehr effektive Donoren. Mit Oxazaborolidinon-Katalysatoren ergeben monosubstituierte Ketensilylacetale bevorzugt die *anti*-Produkte, wobei die Enantioselektivität allerdings etwas geringer ist. Im Unterschied dazu weisen Acyloxybo-



Schema 39. Oxazaborolidinon-katalysierte asymmetrische Aldolreaktionen. Ni<sub>2</sub>B-H<sub>2</sub> = Nickel-Borhydrid-Reagens, Ts = Toluol-4-sulfonyl.

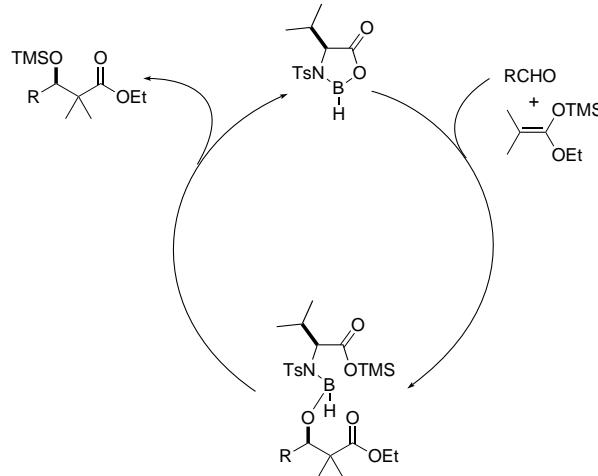
rane bei der Reaktion von Silylenolethern unabhängig von der Geometrie des Enoledukts eine hohe *re*-faciale Selektivität bezüglich des Aldehyds und *syn*-Selektivität bezüglich des Produkts auf.

Das unsubstituierte Ketensilylacetalt liefert die Produkte mit deutlich verringrigerer Enantioselektivität. Um dieses Problem zu umgehen, können bei dieser Reaktion zur Einführung der für eine hohe Enantioselektivität erforderlichen sterischen Hinderung Schwefelsubstituenten eingesetzt werden. Diese lassen sich nach der Reaktion mit einem Nickel-Borhydrid-Reagens entfernen und führen zu den entsprechenden Produkten in hohen Ausbeuten und mit hoher Enantioselektivität. Diese Methode wurde bereits erfolgreich bei der asymmetrischen Synthese eines Fragments von Bryostatin eingesetzt.<sup>[94]</sup> Eine ähnliche Reaktion kann mit schwefelsubstituierten Propion-Ketensilylacetalen durchgeführt werden. Sowohl die *syn*- als auch die *anti*-Aldoladdukte werden mit sehr guter Enantioselektivität erhalten. Der

Nachteil bei dieser Methode ist, dass bei der radikalischen Entschwefelung ein *syn/anti*-Gemisch (1:1) bezüglich des C2-Atoms des Produkts entsteht.

Das von Tryptophan abgeleitete Oxazaborolidinon<sup>[90]</sup> ist am effizientesten bei Verwendung von terminalen Trimethylsilyl-Enolettern aus Methylketonen und einer Vielzahl von Aldehyden. Dabei entstehen die entsprechenden  $\beta$ -Hydroxyketone mit hohem Enantiomerenüberschuss. Ketensilylace tale ergeben mit diesem Katalysator nur schlechte Enantioselektivitäten.

Mechanistisch kann der Siliciumtransfer mit einem intramolekularen B-Si-Austausch erklärt werden (Schema 40). Die Unterschiede in der Metallaffinität zwischen Aldehyd,



Schema 40. Mutmaßlicher Mechanismus der Oxazaborolidinon-katalysierten Aldolreaktion.

Enolat und dem chiralen Liganden ist für die Umsatzgeschwindigkeit von Bedeutung. Die Enantioselektivität kann anhand der in Abbildung 8 gezeigten Konformation des Oxazaborolidinon-gebundenen Aldehyds, die durch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Lewis-Säure und dem Aldehyd fixiert wird, erklärt werden.<sup>[95]</sup>

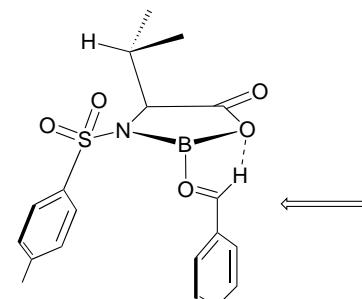
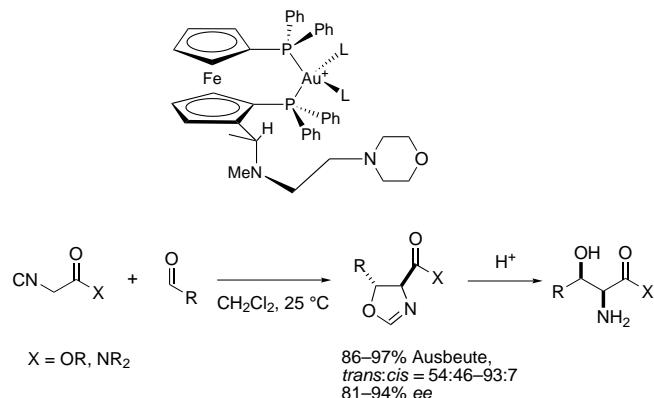


Abbildung 8. Räumliche Struktur des Aldehyd-Oxazaborolidinon-Komplexes.

### 3.1.5. Gold- und Silberkomplexe

Das erste Beispiel für eine katalysierte Aldolreaktion war die 1986 beschriebene Gold(I)-katalysierte Reaktion eines  $\alpha$ -Isocyanacetats mit einem Aldehyd.<sup>[96]</sup> Die Reaktion ist so-

wohl diastereo- als auch enantioselektiv und liefert die entsprechenden *trans*-Oxazoline mit hervorragenden Enantioselektivitäten. Diese Oxazoline können durch Hydrolyse in die entsprechenden *syn*- $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -aminoäuren überführt werden (Schema 41).<sup>[97a]</sup>



Schema 41. Gold(I)-katalysierte Reaktion von  $\alpha$ -Isocyanocarbonsäureestern oder -amiden mit Aldehyden.

Die hohe Selektivität kann mit der postulierten Struktur des Übergangszustands erklärt werden,<sup>[97b]</sup> in der die terminale Aminogruppe eines der aktiven Methylen-Wasserstoffatome des Gold-koordinierten Isocyanacetats abstrahiert, wobei sich eine Ionenpaarbindung zwischen dem Enolat-Anion und dem Ammonium-Kation bildet. Der Aminseitenarm ist dabei für eine hohe Enantioselektivität wichtig. Die Bindung des Aldehyds an das Goldzentrum erfolgt auf der dem Aminseitenarm gegenüberliegenden Seite (Abbildung 9). Das Aldoladdukt cyclisiert dabei augenblicklich zum Oxazolin, welches nicht mehr an das Goldzentrum koordiniert ist. Dadurch wird der Katalysator regeneriert. Dieses Katalysatorsystem kann auch als Aktivierung von

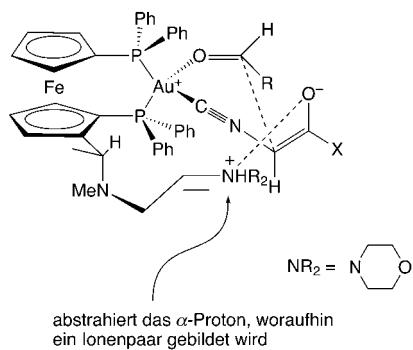


Abbildung 9. Mutmaßliche Struktur des Übergangszustands bei Gold- und Silber-katalysierten Aldolreaktionen.

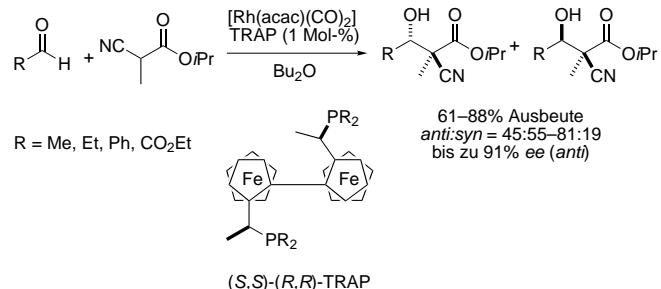
sowohl Donor als auch Acceptor betrachtet werden. Ein repräsentatives BINAP/AgOTf-Katalysatorsystem von Yamamoto<sup>[98]</sup> für die Reaktion von Zinnenolaten mit Aldehyden deutet darauf hin, dass Ag ein weiterer effektiver Lewis-Säure-Katalysator ist. Modelle des Übergangszustands wurden dazu verwendet, die *anti*-Selektivität des *E*-Enolats sowie die *syn*-Selektivität des *Z*-Enolats zu erklären (Abbildung 9).

### 3.2. Donor-Aktivierung

Die Katalysator-vermittelte Aktivierung des Donors anstelle des Acceptors ist eine Alternative zur Mukaiyama-Aldolreaktion. Eine Vielzahl von Ansätzen wurde zu diesem Zweck entwickelt, wobei verschiedenste Katalysatoren, von metallorganischen Reagentien bis hin zu Phosphoramid-Lewis-Basen, zum Einsatz kamen.

#### 3.2.1. Rhodiumkomplexe

Vor kurzem wurde eine Rhodium-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion beschrieben.<sup>[99]</sup> Ein Rhodium(I)-Komplex mit dem *trans*-chelatisierenden chiralen Diphosphan TRAP katalysiert die enantioselektive Kondensation von  $\alpha$ -Cyanopropionaten mit Aldehyden (Schema 42). Für eine hohe



Schema 42. Rhodium(I)-TRAP-katalysierte Reaktion von  $\alpha$ -Cyanocarbonäureestern oder -amiden mit Aldehyden. acac = Acetylacetonat.

Enantioselektivität werden bei dieser Reaktion sterisch anspruchsvolle Ester benötigt. Weiterhin hängt die Enantioselektivität von der Wahl des Aldehyds ab. Einfache aliphatische Aldehyde ergeben die entsprechenden Produkte mit mittleren bis guten Enantioselektivitäten (bis zu 86% ee), während Glyoxaldehyd die besten Selektivitäten ergibt (91% ee). Die *anti*-Isomere werden meist bevorzugt gebildet, was auf einen offenen, antiperiplanaren Übergangszustand hinweist (Abbildung 10).

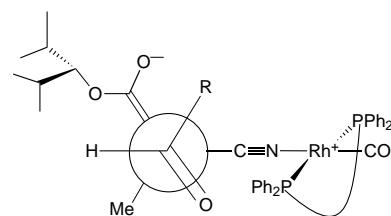
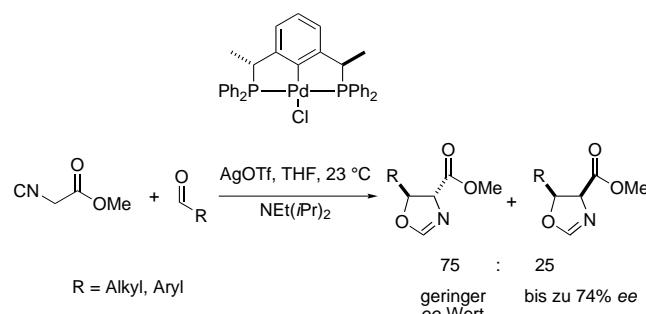


Abbildung 10. Mutmaßlicher Übergangszustand bei der Rhodium-TRAP-katalysierten Aldolkondensation von  $\alpha$ -Cyanaldehyden.

### 3.2.2. Palladiumkomplexe

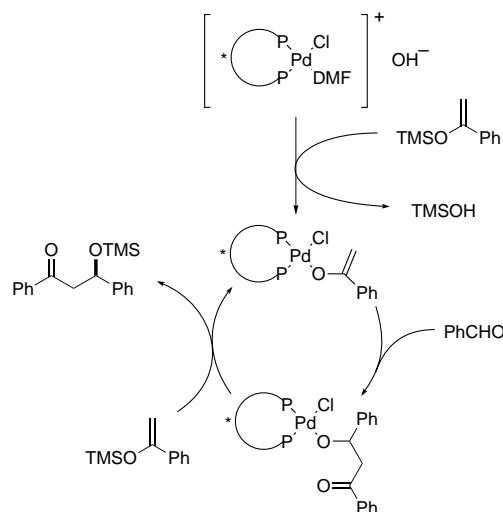
Palladiumkatalysatoren weisen ein unübertroffenes Maß an Flexibilität bei den von ihnen katalysierten Reaktionen auf. Zwei Katalysatorsysteme für die asymmetrische Aldolkondensation wurden erst kürzlich entwickelt. Ein Palladium(II)-Komplex mit chiralen dreizähnigen PCP-Liganden katalysiert die Reaktion von Methylisocyanacetat mit Aldehyden (Schema 43).<sup>[100]</sup> Ähnlich wie beim Gold(I)-Katalysator liefert



Schema 43. Pd<sup>II</sup>-PCP-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion.

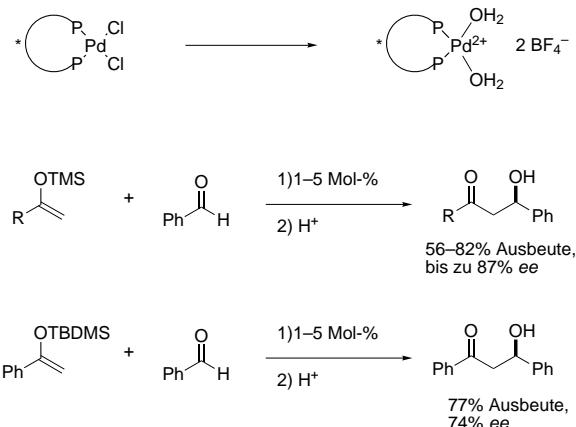
diese Reaktion bevorzugt die *trans*-Oxazoline. Im Unterschied zur Gold-katalysierten Reaktion wird das *cis*-Isomer hier mit höheren ee-Werten gebildet (bis zu 74%). Die tiefere Tasche des chiralen Liganden vom PCP-Typ beeinflusst die Enantioselektive Bindungsbildung, ohne dass, wie im Fall des Goldkatalysators, ein Aminseitenarm erforderlich ist. Es wurden sowohl aromatische als auch Alkylaldehyde untersucht, wobei mit aliphatischen Aldehyden die höheren Enantioselektivitäten erzielt wurden.

Eine weitere Synthese mit einem Palladium-Katalysator-System verläuft über ein Metallenolat (Schema 44).<sup>[101a]</sup> Der Mechanismus ist ähnlich wie bei dem achiralen Rhodium(I)-Komplex, der von Bergman und Heathcock et al. eingehend untersucht wurde.<sup>[102]</sup> Ein Dichloropalladium(II)-Komplex mit BINAP-Ligand katalysiert die Aldolkondensation von aus Ketonen abgeleiteten Silylenolethern mit Aldehyden. Diese Reaktion liefert nach Hydrolyse des intermediär entstande-



Schema 44. Pd<sup>II</sup>-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion über Pd<sup>II</sup>-Enolate.

nen Silylethers die entsprechenden β-Hydroxyketone in hervorragenden Ausbeuten und mit bis zu 78% ee. Der luft- und feuchtigkeitsstabile Diaquapalladium(II)-BINAP-Komplex, der aus dem Dichlorokomplex hergestellt wird, führt bei derselben Umsetzung zu ee-Werten von bis zu 87% (Schema 45). Von besonderer Bedeutung ist die Fähigkeit dieses Katalysators, *tert*-Butyldimethylsilyl-Enoether zu aktivieren, da diese weniger hydrolyseempfindlich und daher leichter zu reinigen sind. Die Kristallstruktur des Katalysators wurde bereits röntgenstrukturanalytisch aufgeklärt.<sup>[101b]</sup>

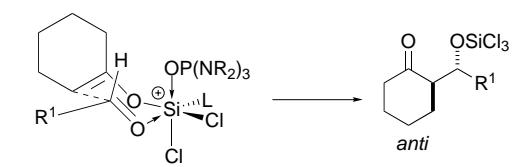


Schema 45. Pd<sup>II</sup>-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion.

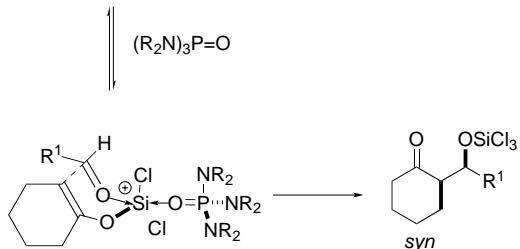
### 3.2.3. Phosphoramide

Im Unterschied zu den oben beschriebenen metallorganischen Reagentien fungieren Phosphoramide als Lewis-Basen und katalysieren die Aldolreaktion, indem sie temporär an das elektrophile Siliciumatom des Trichlorsilylenolats koordinieren und dadurch einen stark aktivierte Donor erzeugen. Dieser kann nun mit einer Vielzahl von Aldehyden reagieren (Abbildung 11). Hierbei ist das Siliciumzentrum in der Lage, seine Valenz um zwei zu erhöhen und dadurch sowohl an den Aldehyd als auch an den chiralen Liganden zu koordinieren. Außer Silicium besitzen noch Zinn, Titan, Zirconium und Aluminium die Fähigkeit, ihre Valenz zu vergrößern. Der dabei verwendete Ligand sollte nicht zu nucleophil sein, da sonst die Spaltung der O-Si-Bindung eintreten könnte.<sup>[103]</sup> Dieser Effekt wurde zum ersten Mal bei Verwendung von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) beobachtet, wobei sich herausstellte, dass dieses die Aldolreaktion katalytisch beschleunigt.<sup>[103]</sup> Chirale Phosphoramide wurden bereits erfolgreich eingesetzt, um die entsprechenden Aldoladdukte in hervorragenden Ausbeuten und mit hoher Enantioselektivität (bis zu 97% ee) herzustellen (Schema 46).<sup>[103, 104]</sup> Hierbei wurden mit dem diphenylsubstituierten Katalysator die besten Ergebnisse erhalten.

Die Phosphoramid-katalysierte Reaktion von *E*-Enolaten liefert bevorzugt die *anti*-Aldoladdukte (*anti/syn* > 99:1). Dieses steht in scharfem Gegensatz zur nichtkatalysierten Reaktion, wo bevorzugt das *syn*-Isomer gebildet wird. Es wird vermutet, dass das *anti*-Diastereomer über die hexakoordinierte sesselähnliche Siliciumspezies, an die zwei chirale Liganden koordiniert sind, entsteht,<sup>[105]</sup> während das *syn*-



hexakoordiniert (sesselähnlich)  
L =  $(R_2N)_3P=O$



pentakoordiniert (bootähnlich)

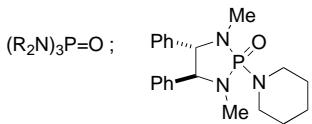
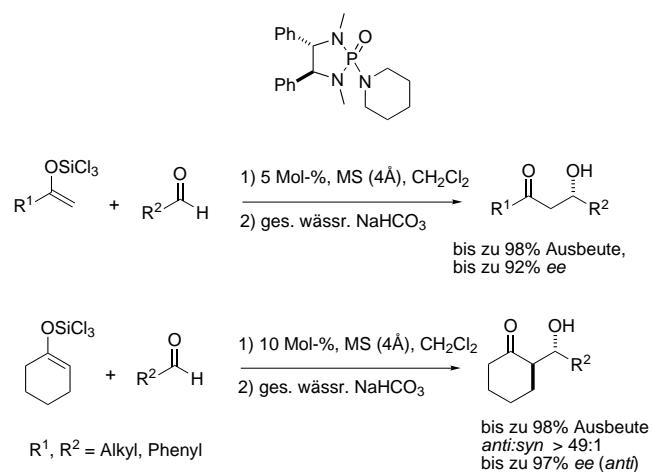


Abbildung 11. Vorschlag für die Phosphoramid-vermittelte Aktivierung von Trichlorsilylenolaten. Der sesselähnliche hexakoordinierte Übergangszustand führt zum *anti*-Produkt, während der bootähnliche pentakoordinierte Übergangszustand zum *syn*-Produkt führt.



Schema 46. Phosphoramid-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion. MS = Molekülsieb.

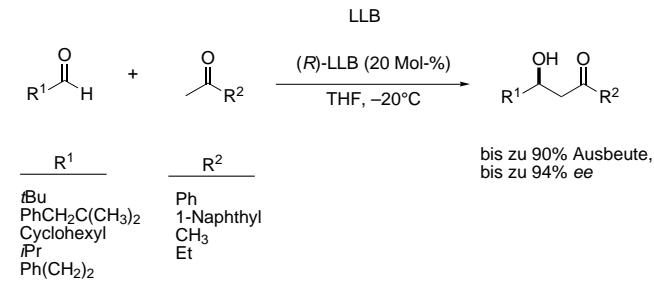
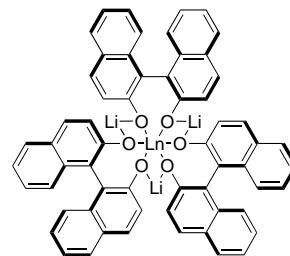
Produkt über eine bootähnliche Zwischenstufe mit nur einem chiralen Liganden gebildet wird (Abbildung 11).<sup>[105b]</sup> Weitere Strukturuntersuchungen an dem mit Zinn und Benzaldehyd komplexierten chiralen Liganden zeigten eine Torsion um die P-N(Piperidinyl)-Bindung, was einen gewissen Einblick in den Ursprung der Selektivität ermöglicht.<sup>[105c]</sup>

Einfache alkyl- und arylsubstituierte Trichlorsilyl-Enolether und Aldehyde führen bei dieser Reaktion zu guten Ergebnissen. Elektronenreichere Aldehyde bilden eine kompaktere Übergangsstruktur, was eine höhere Enantio- und Diastereoselektivität zur Folge hat.<sup>[105]</sup> Die langsame Zugabe des Aldehyds ist bei dieser Reaktion entscheidend für eine hohe Diastereoselektivität.

### 3.3. Aktivierung von Donor und Acceptor (bifunktionelle Katalysatoren)

Während die katalytische Aktivierung der Aldehyd-Acceptoren mit chiralen Lewis-Säuren bei der asymmetrischen Aldolkondensation zu großen Erfolgen geführt hat, ist die vorherige Umwandlung des Donors in eine reaktivere Spezies wie Silylenether, Methylenether oder Ketensilylacetales unerlässlich. Durch die Nachahmung des Mechanismus der Typ-II-Aldolasen, bei denen sowohl der Lewis-Säure- als auch der Brønsted-Base-Teil an der Reaktion teilnimmt, wurden zwei Katalysatoren entwickelt, die die Reaktion von nicht-modifizierten Ketonen mit Aldehyden katalysieren.

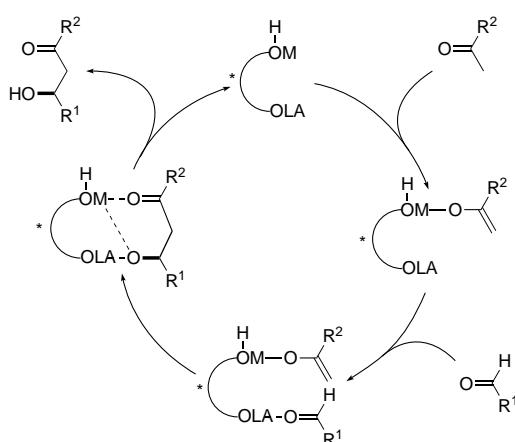
Der multifunktionelle Katalysator LLB katalysiert die direkte Umwandlung von Aldehyden und Ketonen zu den Aldoladdukten (Schema 47).<sup>[106]</sup> Der Katalysator enthält ein



Schema 47. LLB-katalysierte Aldolkondensation von Ketonen mit Aldehyden.

zentrales Lanthanatom, das als Lewis-Säure dient, sowie Lithium-Binaphthoxideeinheiten, die als Brønsted-Base fungieren. Es wird vermutet, dass die Reaktion über den in Schema 48 gezeigten Mechanismus abläuft. Die synergistischen Effekte von beiden Funktionalitäten ermöglichen es, dass die Reaktion ohne weitere Aktivierung der Ausgangsverbindungen abläuft. Die Aldoladdukte werden in guten bis sehr guten Ausbeuten (45–90 %) mit mittlerem bis sehr gutem Enantiomerenüberschuss (bis zu 94 % ee) gebildet. Wenn das Keton im Überschuss vorliegt, werden höhere Ausbeuten sowie ee-Werte erzielt.

Die wesentlichen Nachteile dieses Katalysatorsystems sind die lange Reaktionszeit sowie der benötigte Überschuss an Keton. Durch die Addition von Lithiumhydroxid kann die Katalysatoreffektivität von LLB durch die Bildung eines LLB·LiOH-Heteropolymetallkomplexes gesteigert werden.<sup>[107]</sup> Erst kürzlich wurde gezeigt, dass die Zugabe von KOH (*in situ* durch die Reaktion von Kaliumhexamethyldisilazan mit Wasser hergestellt) zur Bildung eines heteropoly-



Schema 48. Mutmaßlicher Mechanismus der bifunktionalen Katalysatoren. LA = Lewis-Säure, M = Metall der Brønsted-Base.

metallischen Komplexes führt, der die Aldolreaktion schon in kleinen Mengen (3 Mol-%) katalysiert.<sup>[108]</sup> Cyclopentanon kann ohne vorherige Modifikation für die diastereoselektive Aldolreaktion verwendet werden. Dieser Katalysator wurde bei der Synthese von wichtigen Fragmenten von Epothilon A sowie von Bryostatin 7 eingesetzt.<sup>[108]</sup> Mechanistische Studien deuten darauf hin, dass die Deprotonierung des Ketons den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt und dass ein Wassermolekül während der Katalyse an La und K koordinieren kann.<sup>[108]</sup>

Ein ähnlicher Katalysator, der aus Bariumphenoxid gewonnen werden kann, wurde entwickelt, um die Nachteile des LLB-Katalysators (lange Reaktionszeiten, Ketonüberschuss) zu umgehen.<sup>[109]</sup> Der Katalysator BaB-M, der aus Ba(O*i*Pr)<sub>2</sub> und BINOL-Me hergestellt wird, vermittelt die enantioselektive Aldolkondensation von Acetophenon mit verschiedenen Aldehyd-Acceptoren (Schema 49). Die Reaktionszeiten sind gegenüber dem LLB-Katalysator stark verringert. Zusätzlich zu tertiären Aldehyden sind sekundäre Aldehyde mit aciden  $\alpha$ -Wasserstoffatomen geeignete Substrate und reagieren bei der gekreuzten Aldolkondensation, ohne dass Selbstadditionsprodukte gebildet werden. Die Enantioselektivitäten sind bislang noch mäßig (bis zu 70%), allerdings gibt es

etliche Möglichkeiten zur Verbesserung des Katalysators. Platin-Acylkomplexe, die BINAP oder andere Phosphanliganden enthalten, wurden für die enantioselektive Aldoladdition von Ketensilylacetalen mit Aldehyden entwickelt.<sup>[110]</sup> Während der Katalysatoraktivierung ist die Anwesenheit von Wasser und Sauerstoff zur Erzielung der Enantioselektivität erforderlich.

#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Der Fortschritt bei der Entwicklung effizienter, selektiver und zuverlässiger Katalysatoren für die asymmetrische Aldolreaktion ist bemerkenswert. Während Aldolasen und katalytische Antikörper Substrate mit ungeschützten funktionellen Gruppen tolerieren und es ermöglichen, diese Reaktionen in wässrigen Medien durchzuführen, läuft die chemisch katalysierte Aldolreaktion sehr gut in den verschiedensten organischen Lösungsmitteln mit einer Vielzahl von unpolareren Substraten ab. Es gibt viele Gemeinsamkeiten zwischen den biochemischen und den chemischen Katalysatoren. Es ist möglich, den stereochemischen Verlauf der Reaktion zu kontrollieren und Produkte mit jeder gewünschten relativen und absoluten Konfiguration herzustellen. Es gibt allerdings immer noch Raum für Verbesserungen. Ferner existieren immer noch einige Einschränkungen bezüglich der Anwendungsbreite und der Katalysatorherstellung, vor allem im Hinblick auf Ansätze im großen Maßstab.

Die Methode der Verwendung katalytischer Antikörper, die auf der „reaktiven Immunisierung“ beruht, war revolutionär, da dadurch die Entwicklung von neuen biochemischen Katalysatoren mit umfangreicherer Substratspezifität und Stereospezifität ermöglicht wurde. Zusätzlich dazu eröffnen neue Untersuchungen zur Struktur von Aldolasen und katalytischen Antikörpern zusammen mit Techniken der Molekularbiologie Möglichkeiten zur Herstellung von Katalysatoren, die im Hinblick auf eine generellere Anwendbarkeit der katalytischen Reaktionen sowie die Substrattoleranz verbessert sind. Das zukünftige Design von chemischen Katalysatoren, die die Wirkung von Aldolasen imitieren, bietet große Möglichkeiten für die Entwicklung von einfachen Systemen mit hoher Effektivität, Selektivität sowie breiter Spezifität. Es bleibt zu hoffen, dass diese beiden Gebiete, also chemische und biologische Ansätze zur Weiterentwicklung der Aldolreaktion, konvergieren, damit eine generelle Lösung für die Probleme gefunden wird, die mit der katalysierten asymmetrischen Aldolreaktion verbunden sind.

*Unsere eigenen Arbeiten zum Thema dieses Aufsatzes wurden durch die National Institutes of Health und die National Science Foundation gefördert.*

Eingegangen am 23. Juli 1999 [A356]

[1] a) T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, 28, 203; b) C. H. Heathcock in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1984**, Kap. 2; c) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 1; d) S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1.

Schema 49. BaB-M-katalysierte Aldolkondensation von Ketonen mit Aldehyden. DME = 1,2-Dimethoxyethan.

- [2] E. P. Lodge, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353.  
[3] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.  
[4] C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1994**; K. Drauz, H. Waldmann, *Enzyme catalysis in organic synthesis*, VCH, Weinheim, **1995**.  
[5] B. L. Horecker, O. Tsolas, C.-Y. Lai in *The Enzymes*, Vol. VII, (Hrsg.: P. D. Boyer), Academic Press, New York, **1975**, S. 213.  
[6] C. Y. Lia, T. Oshima, *Arch. Biochem. Biophys.* **1971**, *144*, 363.  
[7] J. Jia, U. Schörken, Y. Lindqvist, G. A. Sprenger, G. Schneider, *Protein Sci.* **1997**, *6*, 119.  
[8] J. Sygusch, D. Beaudry, M. Allaire, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, *84*, 7846.  
[9] G. Hester, O. Brenner-Holzach, F. A. Rossi, M. Struck-Donatz, K. H. Winterhalter, J. D. G. Smit, K. Piontek, *FEBS Lett.* **1991**, *292*, 237.  
[10] S. J. Gamblin, B. Cooper, J. R. Millar, G. J. Davies, J. A. Littlechild, H. C. Watson, *FEBS Lett.* **1990**, *262*, 182.  
[11] B. S. Szwergold, K. Ugurbil, T. R. Brown, *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, *317*, 244.  
[12] J. G. Belasco, J. R. Knowles, *Biochemistry* **1983**, *22*, 122.  
[13] M. K. Dreyer, G. E. Schulz, *J. Mol. Biol.* **1996**, *259*, 458.  
[14] H.-P. Brockamp, A. Steigel, M.-R. Kula, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 621.  
[15] a) M. D. Bednarski, E. S. Simon, N. Bischofberger, W.-D. Fessner, M.-J. Kim, W. Lees, T. Saito, H. Waldmann, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 627; b) M. D. Bednarski, H. Waldmann, G. M. Whitesides, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5807.  
[16] S. B. Sobolov, A. Bartoszko-Malik, T. R. Oeschger, M. M. Montelbano, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7751.  
[17] R. L. Colbran, J. K. N. Jones, N. K. Matheson, I. Rozema, *Carbohydr. Res.* **1967**, *4*, 355.  
[18] F. Effenberger, A. Straub, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1641.  
[19] R. L. Pederson, J. Esker, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *47*, 2643.  
[20] W.-D. Fessner, C. Walter, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 643; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 614.  
[21] D. C. Crans, R. J. Kazlauskas, B. L. Hirschbein, C.-H. Wong, O. Abril, G. M. Whitesides, *Methods Enzymol.* **1987**, *136*, 263.  
[22] D. C. Crans, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7019.  
[23] C.-H. Wong, F. P. Mazonod, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3493.  
[24] C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3199.  
[25] S.-H. Jung, J.-H. Jeong, P. Miller, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7182.  
[26] W.-D. Fessner, G. Sinerius, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 217; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 209.  
[27] W.-D. Fessner, G. Sinerius, A. Schneider, M. Dreyer, G. E. Schulz, J. Badia, J. Aguilar, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 596; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 555.  
[28] E. Garcia-Junceda, G.-J. Shen, T. Sugai, C.-H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 945.  
[29] W.-D. Fessner, O. Eyrisch, *Angew. Chem.* **1992**, *31*, 76; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 56.  
[30] O. Eyrisch, G. Sinerius, W.-D. Fessner, *Carbohydr. Res.* **1993**, *238*, 287.  
[31] W.-D. Fessner, J. Badia, O. Eyrisch, A. Schneider, G. Sinerius, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5231.  
[32] H. J. M. Gijsen, L. Qiao, W. Fitz, C.-H. Wong, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 443.  
[33] I. Henderson, K. B. Sharpless, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 558.  
[34] R. Alajarin, E. Garcia-Junceda, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4294.  
[35] R. L. Pederson, M.-J. Kim, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4645.  
[36] T. Ziegler, A. Straub, F. Effenberger, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 737; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 716.  
[37] R. R. Hung, J. A. Straub, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3849.  
[38] T. Kajimoto, L. Chen, K. K.-C. Liu, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6678.  
[39] W.-C. Chou, C. Fotsch, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2916.  
[40] H. J. M. Gijsen, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7057.  
[41] Y. Uchida, Y. Tsukada, T. Sugimori, *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 181.  
[42] C.-H. Lin, T. Sugai, R. L. Halcomb, Y. Ichikawa, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10138.  
[43] W. Fitz, J.-R. Schwark, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3663.  
[44] P. Zhou, H. M. Salleh, J. F. Honek, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 264.  
[45] M. A. Ghalambor, E. C. Heath, *J. Biol. Chem.* **1966**, *241*, 3222.  
[46] a) M. C. Shelton, I. C. Cotterill, S. T. A. Novak, R. M. Poonawala, S. Sudarshan, E. J. Toone, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2117; b) S. Fun, C.-H. Wong, unveröffentlichte Ergebnisse.  
[47] C. F. Barbas III, Y.-F. Wang, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2013.  
[48] L. Chen, D. P. Dumas, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 741.  
[49] C.-H. Wong, E. Garcia-Junceda, L. Chen, O. Blanco, H. J. M. Gijsen, D. H. Steensma, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3333.  
[50] H. J. M. Gijsen, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8422.  
[51] a) H. J. M. Gijsen, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2947; b) H. J. M. Gijsen, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7585.  
[52] a) T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Synthesis* **1999**, *51*, 1469; b) J. Liu, C.-H. Wong, unveröffentlichte Ergebnisse.  
[53] V. P. Vassilev, T. Uchiyama, T. Kajimoto, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5063.  
[54] a) T. Uchiyama, V. P. Vassilev, T. Kajimoto, W. Wong, H. Huang, C.-C. Lin, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5395; b) C.-H. Wong, F. Moris-Varas, S.-C. Hung, T. G. Marron, C.-C. Lin, K. W. Gong, G. Weitz-Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8152; c) K. Shibata, K. Shingu, V. P. Vassilev, K. Nishide, T. Fujita, M. Node, T. Kajimoto, C.-H. Wong *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2791.  
[55] P. G. Schultz, R. A. Lerner, *Science* **1995**, 269, 1835.  
[56] J.-L. Reymond, Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2575.  
[57] J. Wagner, R. A. Lerner, C. F. I. Barbas, *Science* **1995**, *270*, 1797.  
[58] P. Wirsching, J. A. Ashley, C.-H. Lo, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Science* **1995**, *270*, 1775.  
[59] C. F. Barbas III, A. Heine, G. Zhong, T. Hoffmann, S. Gramatikova, R. Björnstedt, B. List, J. Anderson, E. A. Stura, I. A. Wilson, R. A. Lerner, *Science* **1997**, *278*, 2085.  
[60] T. Hoffmann, G. Zhong, B. List, D. Shabat, J. Anderson, S. Gramatikova, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2768.  
[61] B. List, D. Shabat, C. F. Barbas III, R. A. Lerner, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 881.  
[62] S. C. Sinha, C. F. Barbas III, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 14603.  
[63] D. Shabat, C. Rader, B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 6925.  
[64] B. List, D. Shabat, G. Zhong, J. M. Turner, A. Li, T. Bui, J. Anderson, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7283.  
[65] G. Zhong, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3957; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3738.  
[66] a) T. Bach, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 433; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 417; b) H. Groger, E. M. Vogl, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1137; c) S. G. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357.  
[67] T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.  
[68] S. Kobayashi, Y. Fujishita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1990**, 1455.  
[69] T. K. Hollis, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4570.  
[70] T. Mukaiyama, *Aldrichimica Acta* **1996**, *29*, 59.  
[71] T. Mukaiyama, S. Kobayashi in *Stereocontrolled Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost), Blackwell, London, **1994**, S. 34.  
[72] S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 297.  
[73] S. Kobayashi, M. Horibe, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1472.  
[74] T. Mukaiyama, H. Uchiyo, I. Shiina, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1990**, 1019.  
[75] T. Mukaiyama, M. Asami, *Top. Curr. Chem.* **1985**, *127*, 133.  
[76] a) S. Kobayashi, T. Furuta, T. Hayashi, M. Nishijima, K. Hanada, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 908; b) S. Kobayashi, M. Ueno, R. Suzuki, H. Ishitani, H.-S. Kim, Y. Wataya, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6833.  
[77] K. Ishimaru, K. Monda, Y. Yamamoto, K.-y. Akiba, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 727.  
[78] G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363.  
[79] K. Mikami, S. Matsukawa, M. Nagashima, H. Funabashi, H. Morishima, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 579.

- [80] R. A. Singer, E. M. Carreira, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 927; E. M. Carreira, R. A. Singer, W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8837.
- [81] K. Mikami, S. Matsukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4077.
- [82] a) R. A. Singer, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12360; b) Y. Kim, R. A. Singer, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1321; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1261; c) S. D. Rychnovsky, U. R. Khire, G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2058.
- [83] E. M. Carreira, W. Lee, R. A. Singer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3649.
- [84] a) D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5814; b) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, C. S. Burgey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7893.
- [85] a) S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *Chem. Lett.* **1999**, 71; b) S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8739.
- [86] a) B. L. Pagenkopf, J. Krueger, A. Stojanovic, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3124; b) J. Krueger, E. M. Carreira, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7013.
- [87] D. A. Evans, D. W. C. MacMillan, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10859.
- [88] D. A. Evans, P. J. Coleman, L. C. Dias, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2951; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2738.
- [89] S.-i. Kiyooka, *Rev. Heteroat. Chem.* **1997**, 17, 245.
- [90] E. R. Parmee, O. Tempkin, S. Masamune, A. Abiko, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9365.
- [91] E. J. Corey, C. L. Cywin, T. D. Roper, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6907.
- [92] a) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 439; b) K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1041.
- [93] S.-i. Kiyooka, Y. Kido, Y. Kaneko, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5243.
- [94] S.-i. Kiyooka, H. Maeda, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3371.
- [95] E. J. Corey, D. Barnes-Seeman, T. W. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4351.
- [96] Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405.
- [97] a) M. Sawamura, Y. Ito, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 857; b) M. Sawamura, Y. Nakayama, T. Kato, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1727.
- [98] A. Yanagisawa, Y. Matsumoto, H. Nakashima, K. Asakawa, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9319.
- [99] R. Kuwano, H. Miyazaki, Y. Ito, *Chem. Commun.* **1998**, 71.
- [100] J. M. Longmire, X. Zhang, M. Shang, *Organometallics* **1998**, 17, 4374.
- [101] a) M. Sodeoka, K. Ohrai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2648; b) M. Sodeoka, R. Tokunoh, F. Miyazaki, E. Hagiwara, M. Shibasaki, *Synlett* **1997**, 463.
- [102] G. A. Slough, R. G. Bergman, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 938.
- [103] S. E. Denmark, S. B. D. Winter, X. Su, K.-T. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7404.
- [104] S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K.-T. Wong, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 918.
- [105] a) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K.-T. Wong, *Tetrahedron* **1998**, 54, 10389; b) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K.-T. Wong, X. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4982; c) S. E. Denmark, X. Su, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8727.
- [106] Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1942; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1871.
- [107] T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1368.
- [108] N. Yoshikawa, Y. M. A. Yamada, J. Das, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4168.
- [109] Y. M. A. Yamada, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5561.
- [110] O. Fujimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10032.