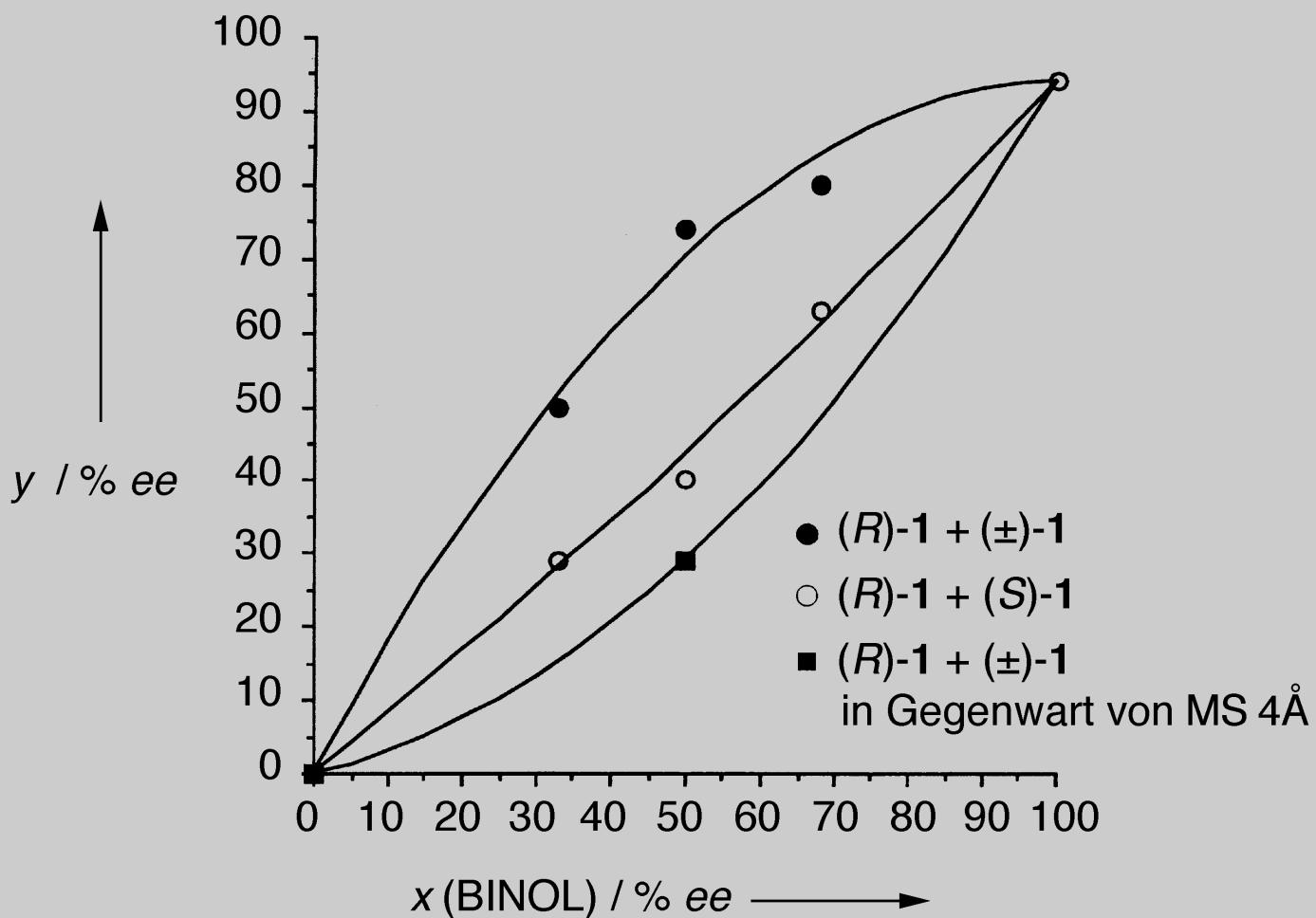
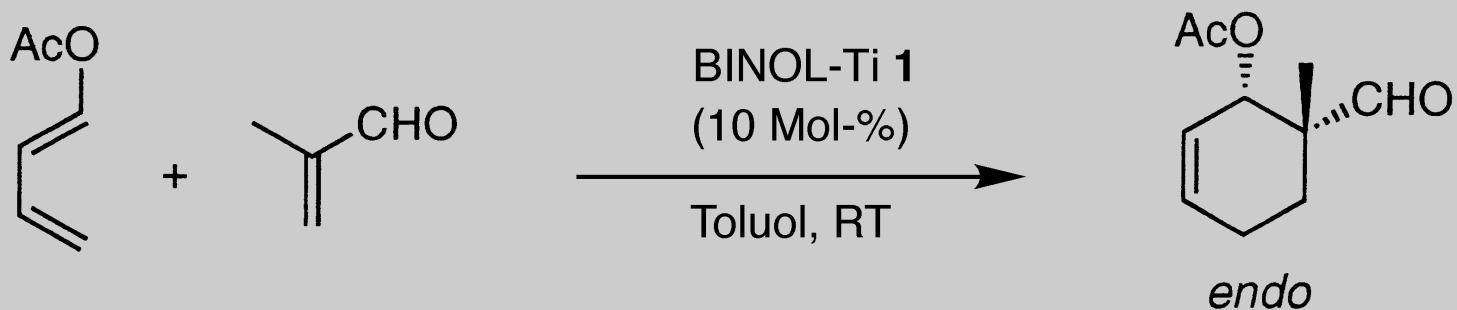


Positive und negative nichtlineare Effekte zwischen den *ee*-Werten einer Katalysatorkomponente und des Produkts, ebenso wie der lineare Zusammenhang, treten je nach Katalysatorherstellung auf.



Asymmetrische Aktivierung

Koichi Mikami,* Masahiro Terada, Toshinobu Korenaga, Yousuke Matsumoto, Makoto Ueki und Rémy Angelaud

Während nichtracemische Katalysatoren nichtracemische Produkte liefern können, wobei der Enantiomerenüberschuss des Produkts linear oder nicht-linear von dem des Katalysators abhängen kann, führen racemische Katalysatoren immer zu einem racemischen Gemisch chiraler Produkte. Nichtracemische wie racemische asymmetrische Katalysatoren können durch Assoziation mit chiralen Aktivatoren zu hoch aktivierten Katalysatoren weiterentwickelt werden. Diese asymmetrische Aktivierung ist von besonderem Nut-

zen in der racemischen Katalyse, da nur ein Enantiomer des racemischen Katalysators selektiv aktiviert wird. Ein racemischer Katalysator kann durch ein chirales Additiv entweder selektiv deaktiviert oder, wie wir hier beschreiben, selektiv aktiviert werden. Der Vorteil der Aktivierungsstrategie gegenüber der Desaktivierungsmethode liegt darin, dass der aktivierte Katalysator – sogar bei Verwendung einer katalytischen Menge Aktivator bezogen auf den chiralen Katalysator – einen größeren Enantiomerenüber-

schuss in den Produkten erzielen kann als der enantiomerenreine Katalysator selbst. Folglich könnte die „asymmetrische Aktivierung“ eine allgemein anwendbare, leistungsfähige Strategie sein, um nicht nur atropisomere, racemische Liganden, sondern auch chiral flexible und „pro-atropisomere“ Liganden ohne Enantiomerentrennung einsetzen zu können!

Keywords: Asymmetrische Katalyse • Chirale Vergiftung • Hochdurchsatz-Screening • Nichtlinearer Effekt

1. Einleitung

Die asymmetrische Katalyse organischer Reaktionen, die enantiomerenangereicherte Produkte liefert, ist von zentraler Bedeutung in der modernen präparativen und pharmazeutischen Chemie.^[1] Insbesondere die enantioselektive Katalyse ist eine der effizientesten Methoden, was die Chiralitätsökonomie und Umweltverträglichkeit angeht. Diese Technik erzielt ein hohes Maß an enantiomerenangereichertem Produkt und eine geringe Menge Abfallprodukt durch Nutzung chiraler Katalysatoren. Deshalb ist die Entwicklung enantioselektiver Katalysatoren eines der herausforderndsten und gewaltigsten Anliegen der modernen Wissenschaft und Technik. Vielversprechende Kandidaten für solche enantioselektiven Katalysatoren sind Metallkomplexe, die chirale und nichtracemische organische Liganden, oft in enantiomerenreiner Form, tragen.

Sharpless et al. belegten die Wichtigkeit der Ligandenbeschleunigten Katalyse^[2] bei der Herstellung homogener

asymmetrischer Katalysatoren durch die Bildung eines asymmetrischen Katalysators aus einer achiralen Katalysatorvorstufe über Ligandenaustausch mit einem chiralen Liganden L* (Abbildung 1a). In der heterogenen asymmetrischen Katalyse hat man stattdessen den Begriff chirale Modifizierung^[3] geprägt für die besonders an der Oberfläche stattfindende Veränderung eines achiralen heterogenen Katalysators durch einen chiralen Modifikator, der dem chiralen Liganden in homogenen Systemen entspricht (Abbildung 1a). Manchmal wechselwirkt der Modifikator jedoch eher mit dem Substrat (Abbildung 1b)^[4] als mit der Oberfläche des achiralen heterogenen Katalysators (Abbildung 1c).^[5]

Die über die Beschleunigung durch einen chiralen Liganden oder die chirale Modifizierung hergestellten homo- bzw. heterogenen Katalysatoren können durch Zugabe eines chiralen Aktivators zu einem hoch aktivierte Katalysator weiterentwickelt werden (Abbildung 1a). Für diesen Vorgang schlagen wir den Begriff asymmetrische Aktivierung vor – in Analogie zur Aktivierung eines achiralen Reagens oder Katalysators, bei der ein aktivierte, aber weiterhin achirales System entsteht (zum Beispiel ein aktivierte Zinkreagens).^[6] Bei einem racemischen Katalysator ist diese asymmetrische Aktivierung besonders nützlich, da ein Enantiomer selektiv aktiviert wird (Schema 1, Punkt 2).

Während so entwickelte nichtracemische Katalysatoren nichtracemische Produkte liefern können, deren Enantiomer-

[*] Prof. K. Mikami, Dr. M. Terada, Dr. T. Korenaga, Y. Matsumoto, M. Ueki, Dr. R. Angelaud
Department of Chemical Technology
Tokyo Institute of Technology
Meguro-ku, Tokyo 152-8552 (Japan)
Fax: (+81)3-5734-2776
E-mail: kmikami@o.cc.titech.ac.jp

enüberschüsse linear oder nichtlinear von denen der Katalysatoren abhängen können,^[7] führen racemische Katalysatoren naturgemäß nur zu einem racemischen Gemisch chiraler Produkte. Kürzlich wurde von einer Strategie berichtet, die darauf basiert, dass eine chirale Verbindung selektiv ein Enantiomer eines racemischen Katalysators desaktiviert, wobei nichtracemische Produkte erhalten wurden (Schema 1, Punkt 1).^[8,9] Doch das Ausmaß der asymmetrischen Induktion übersteigt nicht den Wert, den man mit dem enantiomerenreinen Katalysator erzielt, für dessen Herstellung die

selektive Komplexierung und Desaktivierung mit einem „chiralen Gift“ Voraussetzung ist (vgl. Schema 1, Punkt 1a und 1b). Wir haben bereits über eine alternative, konzeptuell entgegengesetzte Strategie für die Entwicklung asymmetrischer Katalysatoren berichtet, in der ein chiraler Aktivator ein Enantiomer eines racemischen Katalysators selektiv aktiviert (Schema 1, Punkt 2).^[10] Der Vorteil dieser Aktivierungsstrategie gegenüber der Desaktivierungsmethode liegt darin, dass der aktivierte Katalysator – sogar bei katalytischer Verwendung des Aktivators – einen größeren Enantiomeren-

Koichi Mikami wurde 1953 in Bousou, Chiba, Japan, geboren. 1982 promovierte er bei den Professoren Takeshi Nakai und Nobuo Ishikawa. Anschließend wurde er Assistant Professor und 1987 Associate Professor am Tokyo Institute of Technology. 1982/83 arbeitete er als Postdoc bei Professor Frederick E. Ziegler an der Yale University. Er erhielt folgende Auszeichnungen: den Tejima Award für Arbeiten zur Stereokontrolle durch [2,3]-sigmatrope Umlagerungen, den Chemical Society of Japan Award (Shinpo-Sho) für asymmetrische Transmission und asymmetrische Synthese mit [2,3]-Wittig-Umlagerungen, den Society of Synthetic Organic Chemistry Japan Award (Asahi-Kasei Award) für asymmetrische Synthesen mit Hilfe von Carbonyl-En-Reaktionen und den IBM Award für Arbeiten zur hoch effizienten asymmetrischen Katalyse. Er war Bristol-Myers-Squibb Lecturer an der Colorado State University und Gastprofessor an der Université Paris-Sud und in Taiwan.



K. Mikami



M. Terada



T. Korenaga



Y. Matsumoto



M. Ueki



R. Angelaud

Masahiro Terada, 1964 in Tokio, Japan, geboren, wurde 1989 Forschungsassistent im Department of Chemical Technology, Tokyo Institute of Technology. Er promovierte 1993 unter der Anleitung von Koichi Mikami. 1995 wurde er für seine Dissertation von den Inoue and Tejima Foundations ausgezeichnet. Derzeit ist er als Postdoc bei Prof. M. D. Shair an der Harvard University tätig.

Toshinobu Korenaga wurde 1969 in Niigata, Japan, geboren. Er erhielt seinen BSc in Chemie 1993 an der Science University of Tokyo und seinen MSc in Pharmazie 1995 am Kyoritsu College of Pharmacy. Nach zweijähriger Tätigkeit als Synthesechemiker in der Industrie promovierte er kürzlich am Tokyo Institute of Technology bei Koichi Mikami. Gegenwärtig arbeitet er als JSPS Postdoctoral Fellow.

Yousuke Matsumoto wurde 1974 in Kanagawa, Japan, geboren. Er erwarb seinen BSc- und seinen MSc-Abschluss am Tokyo Institute of Technology unter der Anleitung von Koichi Mikami und beschäftigt sich nun als JSPS-Doktorand mit der Synthese und strukturellen Charakterisierung von chiralen Titankomplexen.

Makoto Ueki wurde 1975 in Tokio, Japan, geboren. Er erhielt seinen BSc 1998 im Tokyo Institute of Technology bei Koichi Mikami und beschäftigt sich gegenwärtig mit chiralen Lewis-Säure-Clustern.

Rémy Angelaud wurde 1967 im Bordeaux, Frankreich, geboren. Er schloss sein Studium an der Université d'Aix-Marseille II 1992 ab. Anschließend ging er an die Faculté des Sciences de l'Université de Lausanne (Schweiz), wo er 1997 bei den Professoren Y. Landais und P. Vogel promovierte. 1998/99 arbeitete er als Postdoc (TMR Marie-Curie) in der Arbeitsgruppe von Professor V. K. Aggarwal an der University of Sheffield (Großbritannien). Gegenwärtig ist er als JSPS-Postdoc am Tokyo Institute of Technology bei Koichi Mikami tätig.

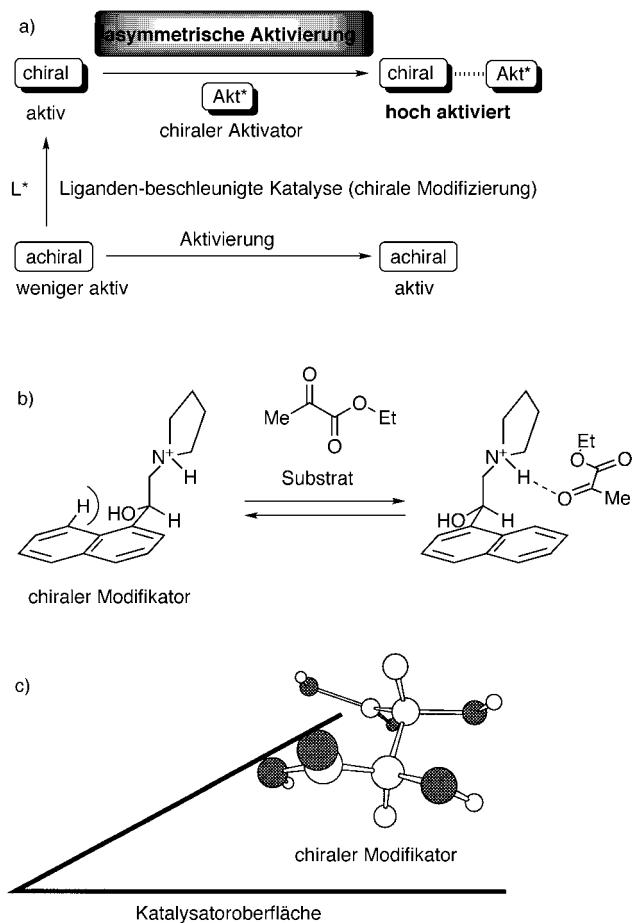
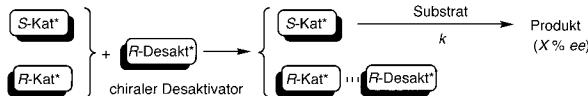


Abbildung 1. a) Das Prinzip der asymmetrischen Aktivierung. b), c) Wechselwirkung zwischen einem chiralen Modifikator und einem Substrat bzw. einer Katalysatoroberfläche.

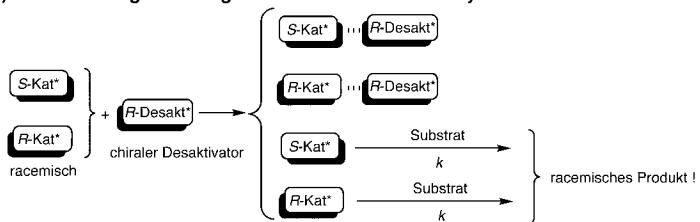
überschuss ($X_{\text{akt}} \%$ ee) in den Produkten erzielen kann als der enantiomerenreine Katalysator selbst ($X \%$ ee).^[8,9] Ein „chiraler Aktivator“ kann ein Enantiomer eines racemischen Katalysators selektiv komplexieren und zugleich aktivieren, was eine höhere Enantioselektivität als mit enantiomerenreinen Katalysatoren ($\% ee_{\text{akt}} \gg \% ee$) und eine höhere Katalysatoreffizienz ($k_{\text{akt}} \gg k$) zur Folge hat (Schema 1, Punkt 2a). Selbst bei nichtbevorzugter Komplexbildung, die zu aktivierte diastereomeren Katalysatoren führt (Schema 1, Punkt 2b), kann noch asymmetrische Aktivierung festgestellt werden, wie aus den substratabhängigen Umsatzfrequenzen (katalytischen Aktivitäten) der Diasteromere folgt ($k_{\text{akt}} > k'_{\text{akt}}$).^[11] Ferner kann ein Aktivierungs/Desaktivierungsprotokoll unabhängig von den Substraten höhere Enantioselektivitäten erzielen, indem der Unterschied zwischen den katalytischen Aktivitäten enantiomerer Katalysatoren maximiert wird (Schema 1, Punkt 3). Der positive nichtlineare Effekt [(+)-NLE] oder die asymmetrische Verstärkung (siehe unten) ist ein wichtiges Phänomen bei asymmetrischen katalytischen Reaktionen, wodurch eine sehr hohe Enantioselektivität in der Produktbildung erreicht werden kann, selbst wenn die chiralen Liganden im Katalysator mit geringer Enantiomerenreinheit eingesetzt werden. Daher muss nicht unbedingt ein enantiomerenreiner Ligand verwendet werden,

1) Asymmetrische Desaktivierung

a) bevorzugte Bildung eines desaktivierten Katalysators

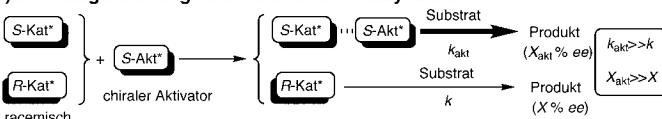


b) nichtbevorzugte Bildung eines desaktivierten Katalysators

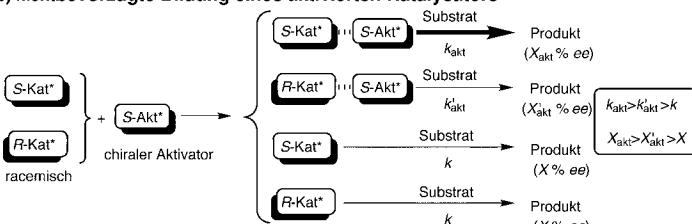


2) Asymmetrische Aktivierung

a) bevorzugte Bildung eines aktivierten Katalysators

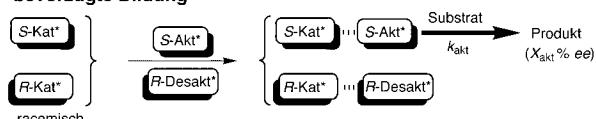


b) nichtbevorzugte Bildung eines aktivierten Katalysators

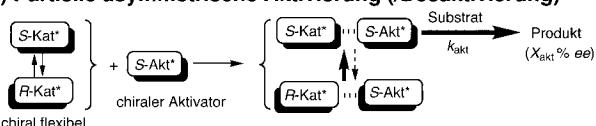


3) Asymmetrische Aktivierung / Desaktivierung

bevorzugte Bildung



4) Partielle asymmetrische Aktivierung (/Desaktivierung)



Schema 1. Möglichkeiten der asymmetrischen Aktivierung und Desaktivierung.

um eine hohe Enantioselektivität der Reaktion zu erzielen. Allerdings muss eine partielle Enantiomerentrennung des racemischen Katalysators erfolgen. Die asymmetrische Katalyse kann mit racemischen Katalysatoren durchgeführt werden, indem diese *in situ* durch Zugeben einfach herzustellender, enantiomerenreiner Additive partiell aktiviert (/*desaktiviert*) werden (Schema 1, Punkt 4).

2. Positiver nichtlinearer Effekt nichtracemischer Katalysatoren

Ein chiraler Katalysator muß nicht unbedingt mit einem enantiomerenreinen Liganden hergestellt werden, weil manchmal eine Abweichung vom linearen Verhältnis, nichtlinear-

er Effekt (NLE) genannt, zwischen der Enantiomerenreinheit eines chiralen Katalysators und der mit ihm erhaltenen Produkte beobachtet wird (Abbildung 2).^[7, 12–14, 16, 17, 19–29] Die

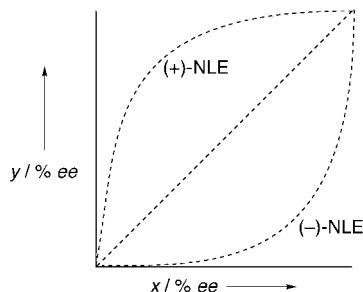
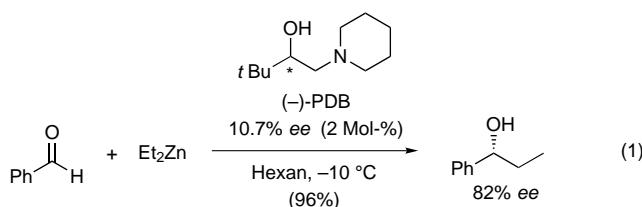


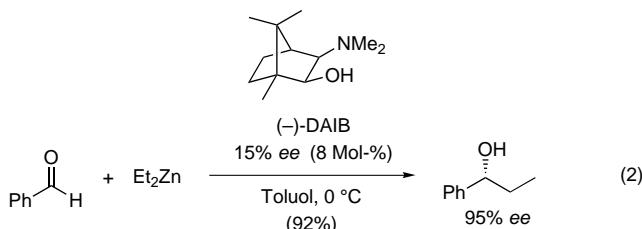
Abbildung 2. Mögliche Zusammenhänge [(+)-NLE, linear und (-)-NLE] zwischen der Enantiomerenreinheit eines chiralen Liganden (x) und der der Produkte (y).

konvexe Abweichung, die Kagan et al.^[12] und Mikami et al.^[13] unabhängig voneinander als positiven nichtlinearen Effekt (+)-NLE bezeichneten, ist gegenwärtig von besonderem Interesse, um eine größere asymmetrische Induktion zu erzielen, als der Enantiomerenreinheit der nichtracemischen (teilweise enantiomergetrennten) Katalysatoren entspricht.^[14]

Oguni et al. prägten unabhängig davon den Ausdruck asymmetrische Verstärkung^[15] für den (+)-NLE der asymmetrischen Addition einer Carbonylverbindungen an ein Dialkylzinkreagens, katalysiert durch chirale Aminoalkohole wie 1-Piperidino-3,3-dimethyl-2-butanol (PDB) [Gl. (1)].^[16] Noy-



ri et al. verwendeten in der gleichen asymmetrischen Additionsreaktion den hoch effizienten Aminoalkohol-Katalysator (2S)-3-*exo*-(Dimethylamino)isoborneol (DAIB) [Gl. (2)]^[17]



und veröffentlichten eine bemerkenswerte mechanistische Studie zur asymmetrischen Verstärkung, bei der sie die höhere Stabilität des heterochiralen Dimers des Zink-Aminoalkohols herausarbeiteten (Abbildung 3). Auch von uns sowie von Bolm et al. wurde ein nichtlinearen Effekt beschrieben, und zwar bei einer Carbonyl-En-Reaktion^[18] mit Glyoxalsäure-

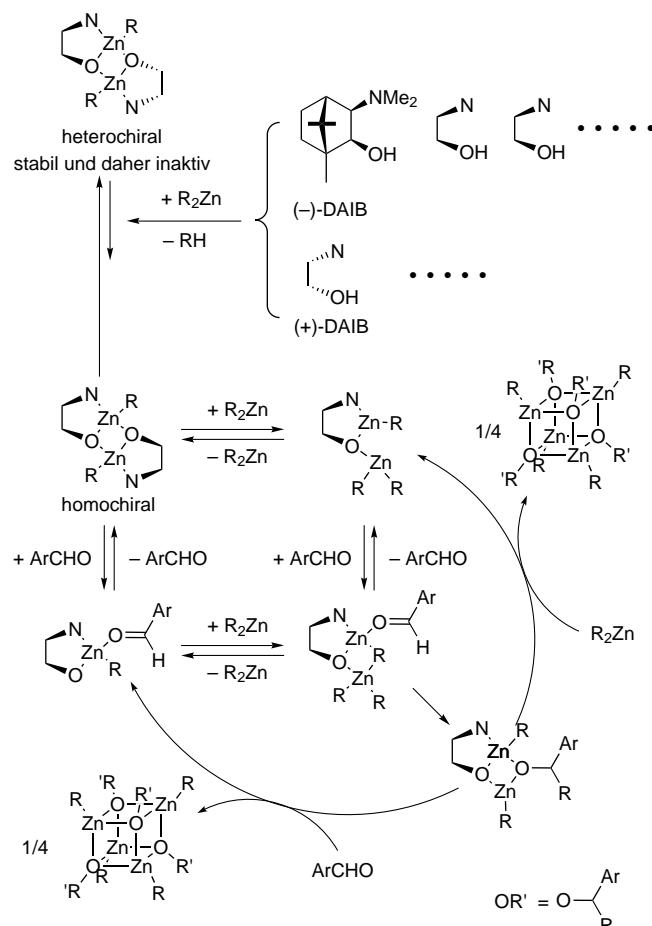
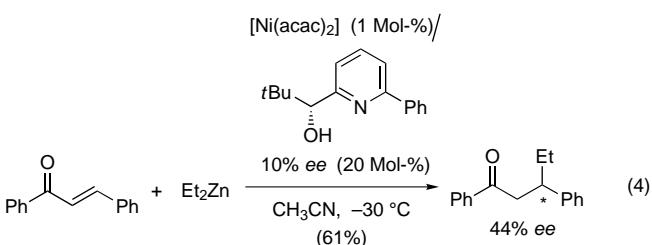
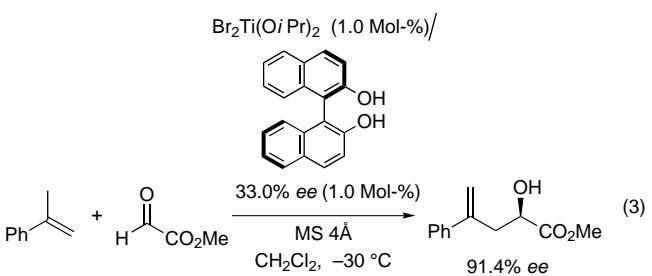
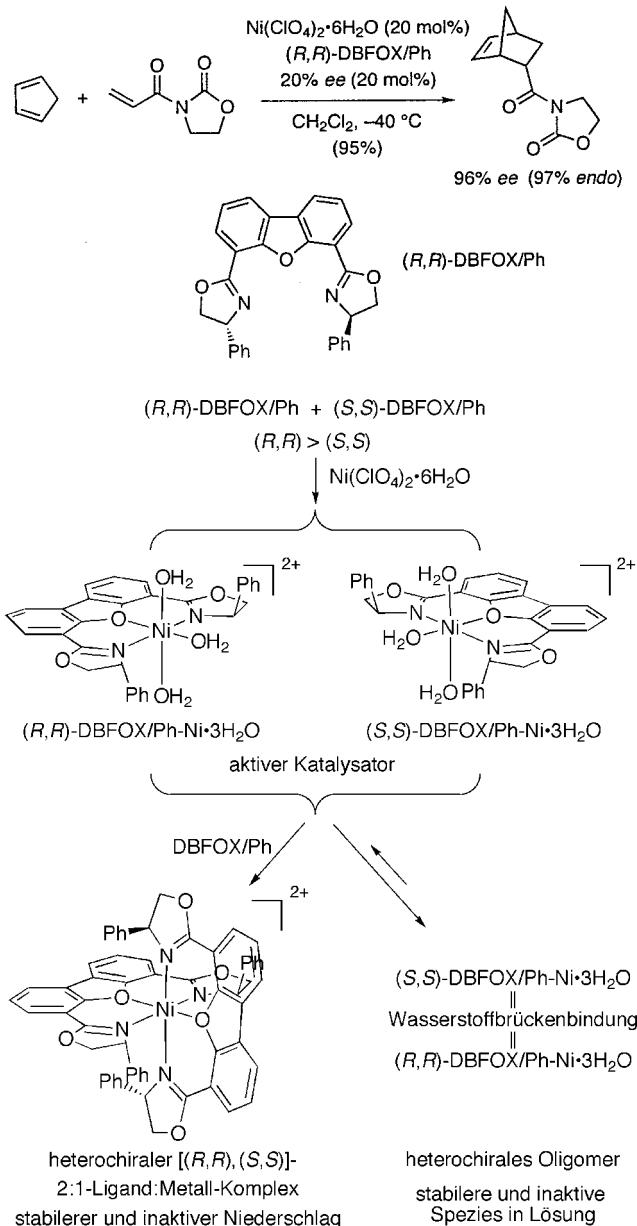


Abbildung 3. Mechanismus der asymmetrischen Verstärkung nach Noyori et al.

methylester, die durch einen von Binaphthol (BINOL) abgeleiteten chiralen Titankomplex katalysiert wurde [Gl. (3)],^[13] bzw. bei der 1,4-Addition von Diethylzink an ein Enon, wobei ein Komplex von Nickel mit einem Pyridylalkohol als Katalysator fungierte [Gl. (4)].^[19]



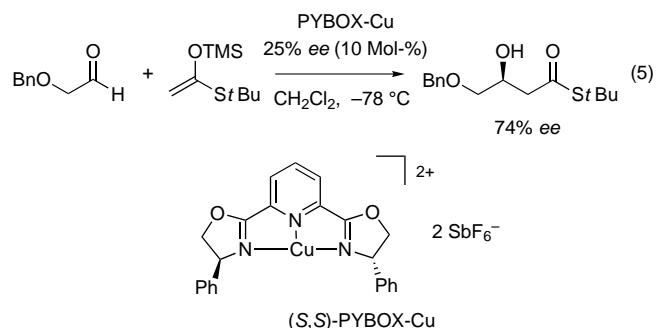
Signifikante (+)-NLEs sind auch bei der asymmetrischen Katalyse durch kationische Komplexe, die *trans*-chelatisierende, dreizähnige Liganden enthalten, beobachtet worden. Kanemasa et al. beschrieben einen Aquakomplex aus $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ und 4,6-DibenzofurandiyI-2,2'-bis(4-phenyloxazolin) (DBFOX/Ph), der einen bemerkenswerten (+)-NLE aufwies (Schema 2 oben).^[20] An diesem (+)-NLE sind zwei Mechanismen beteiligt: die irreversible Bildung heterochiraler [(*R,R*),(*S,S*)]-2:1-Ligand:Metall-Komplexe und die Bildung heterochiraler Oligomerer aus 1:1-Ligand:Metall-Komplexen mit Hilfe von Wasserstoffbrückenbindungen (Schema 2 unten).



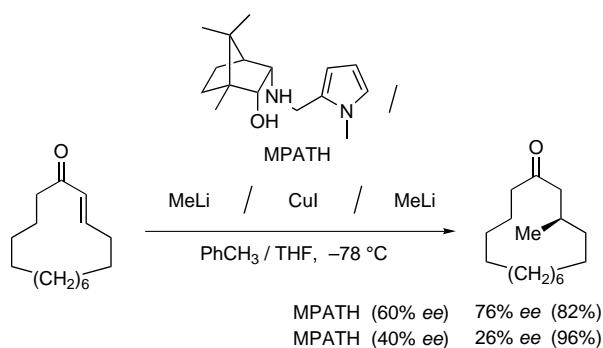
Schema 2. Oben: (+)-NLE mit einem Aqunickelkomplex in Gegenwart von DBFOX/Ph als chiralem Liganden. Unten: An diesem (+)-NLE beteiligte Mechanismen.

Evans et al. untersuchten die asymmetrische Katalyse bei der Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen mit C_2 -symmetrischen Bisoxazolin-Cu^{II}-Komplexen.^[21, 22] Der (+)-NLE bei der durch einen Bis(oxazolinyl)pyridin(PYBOX)-Cu-Komplex katalysierten asymmetrischen Aldolreaktion [Gl. (5)]^[22] wurde mit den relativen Stabilitäten der heterochiralen [(*S,S*),(*R,R*)] und homochiralen Ligand-Metall-Komplexe [(*S,S*),(*S,S*)] im Verhältnis 2:1 erklärt.

symmetrischen Bisoxazolin-Cu^{II}-Komplexen.^[21, 22] Der (+)-NLE bei der durch einen Bis(oxazolinyl)pyridin(PYBOX)-Cu-Komplex katalysierten asymmetrischen Aldolreaktion [Gl. (5)]^[22] wurde mit den relativen Stabilitäten der heterochiralen [(*S,S*),(*R,R*)] und homochiralen Ligand-Metall-Komplexe [(*S,S*),(*S,S*)] im Verhältnis 2:1 erklärt.



Umgekehrt steht der negative nichtlineare Effekt (−)-NLE^[12, 13] für das entgegengesetzte Phänomen der konkaven Abweichung von der Linearität (Abbildung 2).^[14], m,n,z,ad,ag,ah, 23] Der partiell in Enantiomere getrennte Katalysator liefert das Produkt mit einem niedrigeren Enantiomerenüberschuss als unter der Annahme eines linearen Zusammenhangs berechnet wird. Eine interessante Form von NLE tritt bei der konjugierten Addition von Organokupferverbindungen auf: Ein enantiomerreicherer chiraler Ligand führt zu einem (+)-NLE, ein weniger enantiomerreicher zu einem (−)-NLE (Schema 3).^[24] Kagan et al. schlug aufgrund einer



Schema 3. Einfluss der Enantiomerenreinheit des Liganden auf den NLE bei der konjugierten Addition von Organokupferverbindungen. Die Reagenzien wurden in folgenden Mengen eingesetzt: 367 Mol-% MPATH, 734 Mol-% MeLi und 183 Mol-% CuI.

mathematischen Simulation eines aus vier chiralen Liganden bestehenden Modellsystems einen tetrameren Komplex als reaktive Spezies vor.^[12a] Wir konnten die faszinierende nichtlineare Kurve nach der Gleichung von Kagan für eine tetramere Katalysatorspezies reproduzieren (Abbildung 4).

In manchen Fällen entscheidet die Art, wie der Katalysator hergestellt wird, nicht nur darüber, ob ein NLE auftritt, sondern auch über dessen Richtung (positiv oder negativ).^[14], af, ag, 23, 25, 26] Wird der BINOL-Ti-Katalysator **1** aus

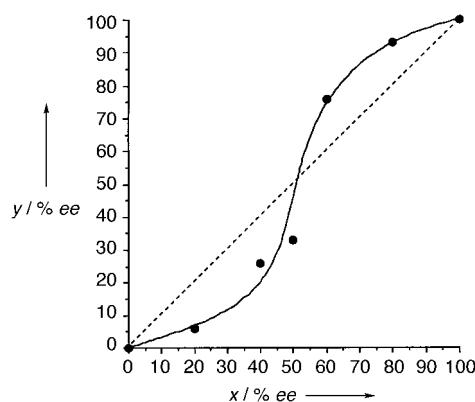


Abbildung 4. Nach Kagan berechneter Zusammenhang zwischen den ee-Werten von Ligand (x) und Produkt (y) für die Reaktion in Schema 3 (durchgezogene Linie) sowie experimentelle Daten (Punkte). Die gestrichelte Linie gibt den für einen linearen Zusammenhang erwarteten Verlauf wieder.

partiell enantiomerengetrenntem BINOL und $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$ in Gegenwart von 4-Å-Molekularsieb (MS) hergestellt und dieses vor der Reaktion abfiltriert,^[25] so lässt sich bei der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion von Abbildung 5 ein

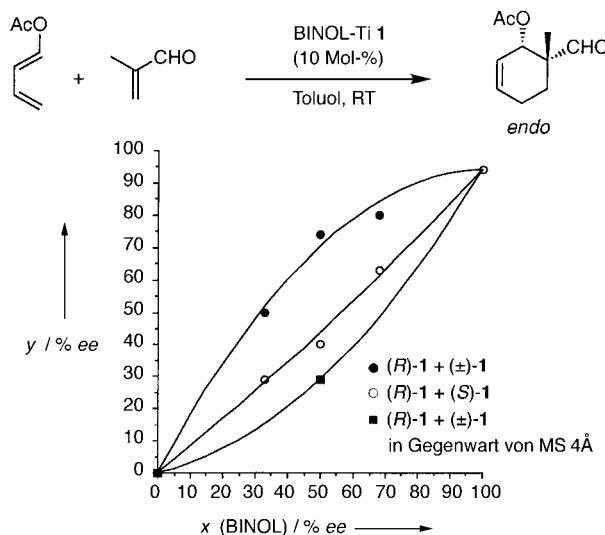


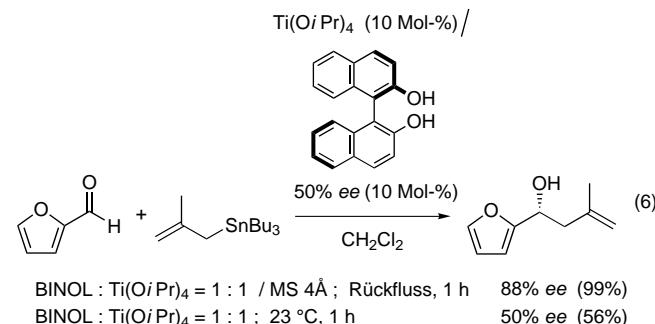
Abbildung 5. Abhängigkeit des NLE bei der gezeigten asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion vom Katalysatorsystem. $y = ee$ -Wert des Produkts.

(+)-NLE beobachteten (Tabelle 1, Nr. 1). Die Verwendung von enantiomerenreinem (*R*)-1 und racemischem (\pm)-1 im Verhältnis 1:1 hat einen ähnlichen (+)-NLE zur Folge (Nr. 2). Dagegen führt das Mischen der enantiomerenreinen BINOL-

Ti-Katalysatoren (*R*)- und (*S*)-1 im Verhältnis 3:1 zu einem linearen Zusammenhang (Nr. 3, kein NLE!). Werden dagegen (*R*)- und (*S*)-1 im selben Verhältnis 3:1, jedoch in Gegenwart des Molekularsiebs, gemischt und dieses vor der Reaktion abfiltriert, resultiert ein (+)-NLE (Nr. 4). Außerdem wird bei gleichzeitiger Verwendung von (*R*)- und (*S*)-1 (3:1) in Dichlormethan – sogar ohne vorherige Behandlung mit Molekularsieb – ein (+)-NLE festgestellt (Nr. 7). Diese experimentellen Befunde können damit erklärt werden, dass der Komplex aus Oligomeren besteht, zwischen denen ohne Molekularsieb in Toluol kein Austausch stattfindet, wohl aber in Dichlormethan (vgl. Nr. 3, 4 und 7). Beim Durchführen

der Reaktion in Gegenwart des Molekularsiebs wird dagegen ein (-)-NLE ermittelt (Nr. 5), weil das Molekularsieb als achiraler Katalysator für die Diels-Alder-Reaktion fungiert (Nr. 6).

Keck et al. berichteten, dass mit oder ohne 4-Å-MS hergestellte BINOL-Titan-Katalysatoren einen (+)-NLE bzw. einen linearen Zusammenhang ergaben [Gl. (6)]:^[26] In Gegenwart von 4-Å-MS lag die Enantiomerenreinheit des allylierten Produkts über der des eingesetzten BINOLs.

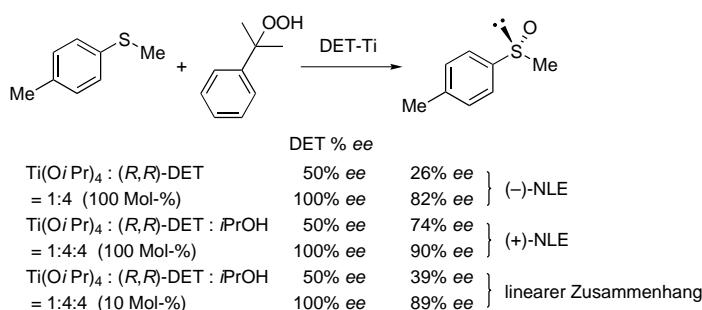


Kagan et al. machten auf den NLE als Indikator zur Unterscheidung nah verwandter chiraler Katalysatoren aufmerksam (Schema 4).^[23] Bei der durch chirale Diethyltartrat(DET)-Titan-Komplexe beschleunigten asymmetrischen Oxidation von Sulfiden mit Hydroperoxiden traten als Folge kleiner Änderungen bei der Katalysatorherstellung viele verschiedene Titanspezies auf. Bei stöchiometrischer Verwendung einer 1:4-Mischung von $\text{Ti(O}i\text{Pr})_4$ und DET wurde ein (-)-NLE ermittelt. Eine Zugabe von *iPrOH* zu diesem Gemisch (1:4:4-Gemisch) lieferte einen (+)-NLE, während die Verwendung katalytischer Mengen dieses ternären Systems zum Verschwinden des NLE führte.

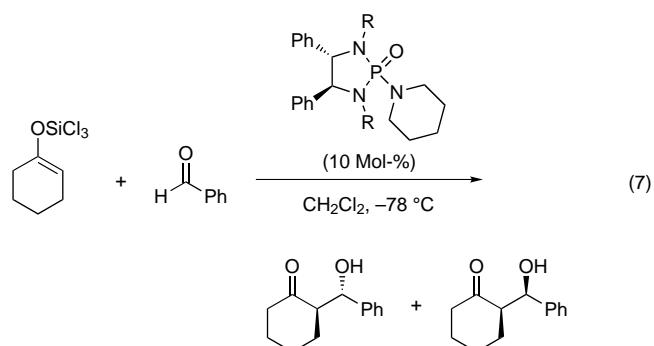
Durch die Untersuchung des NLE bei der asymmetrischen Katalyse können mechanistische Einsichten und Informatio-

Table 1. Abhängigkeit des NLE bei der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion von Abbildung 5 vom verwendeten Katalysatorsystem.

| Nr. | Herstellung des Katalysatorsystems | ee [%] des Katalysatorsystems | Ausbeute [%] | endo [%] | ee [%] |
|-----|--|-------------------------------|--------------|----------|--------|
| 1 | aus partiell enantiomerengetrenntem BINOL (52 % ee) und $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$ | 52 | 41 | 98 | 76 |
| 2 | (<i>R</i>)-1 + (\pm)-1 (1:1) | 50 | 50 | 99 | 74 |
| 3 | (<i>R</i>)-1 + (<i>S</i>)-1 (3:1) | 50 | 62 | 99 | 40 |
| 4 | (<i>R</i>)-1 + (<i>S</i>)-1 (3:1) + 4-Å-MS, das vor der Reaktion abfiltriert wurde | 50 | 67 | 99 | 60 |
| 5 | (<i>R</i>)-1 + (\pm)-1 (1:1) + 4-Å-MS | 50 | 62 | 95 | 29 |
| 6 | nur 4-Å-MS | – | 20 | – | – |
| 7 | (<i>R</i>)-1 + (<i>S</i>)-1 (3:1) in CH_2Cl_2 | 50 | 52 | 99 | 53 |



Schema 4. Der NLE als Indikator zur Unterscheidung nah verwandter chiraler Katalysatoren.



nen über die aktiven Spezies eines Katalysezyklus und ihr Verhalten in Lösung gewonnen werden.^[27] Jacobsen et al. verwendeten den NLE als mechanistische Sonde für die asymmetrische Öffnung von Epoxidringen durch Trimethylsilyl(TMS)azid, die durch einen chiralen Komplex vom (salen)Cr-Typ katalysiert wird (Schema 5).^[28] Das Auftreten

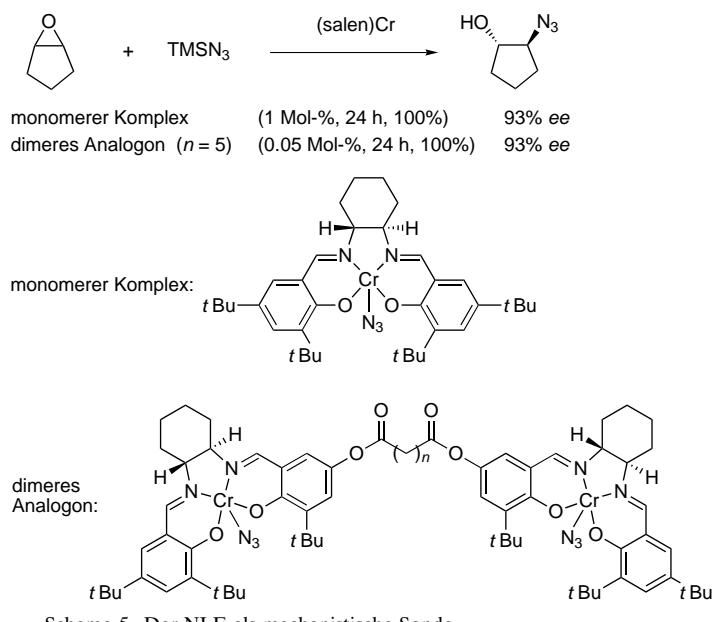
Enolats durch das Phosphoramid zurückzuführen ist.^[29] Sterisch anspruchsvolle Phosphoramide ($R = \text{Ph}$), die zu einem linearen Zusammenhang führen, binden im Verhältnis 1:1 an das Enolat. Das entstehende pentakoordinierte kationische Siliconat bevorzugt einen bootförmigen Übergangszustand. Dagegen können sterisch weniger anspruchsvolle Phosphoramide ($R = \text{Me}$), mit denen ein (+)-NLE auftritt, im Verhältnis 2:1 anknüpfen. Das daraus hervorgehende hexakoordinierte kationische Siliconat bevorzugt eine sesselförmige Anordnung.

Vor wenigen Jahren veröffentlichte Blackmond^[30] eine ausführliche Analyse der experimentellen Reaktionsgeschwindigkeiten in diesen nichtlinearen katalytischen Systemen, die als unabhängige Bestätigung für die von Kagan entwickelten mathematischen Modelle^[12a] gelten kann. Das kinetische Verhalten nichtlinearer katalytischer Reaktionen kann durch Vergleich mit den Vorhersagen aus Modellen wertvolle mechanistische Erkenntnisse über den NLE liefern.

3. Autokatalyse

Die asymmetrische Autokatalyse, eine Folgeerscheinung des Symmetriebruchs in der Natur, ist ein anderer Aspekt des NLE. Für den Ursprung der Chiralität in der Natur sind zwei Hauptmechanismen vorgeschlagen worden:^[31] 1) ein Zufallsmechanismus, der ein optisch aktives Molekül hervorbringt, und dessen anschließende Selbstreplikation; 2) ein bestimmender Mechanismus, der ein Enantiomer begünstigt. Die bestimmenden Faktoren, die eine Nichtäquivalenz von Enantiomeren verursachen, sind physikalisch-chemischer Natur. Die Nichtaufrechterhaltung der Parität schwacher Wechselwirkungen kann zu kleinen Energieunterschieden zwischen zwei enantiomeren Formen führen.^[32] Ein festes chirales Adsorptionsmittel wie Quarz kann ein anderer Faktor sein.^[33, 34] Circular polarisiertes Licht,^[35] geophysikalische Felder wie die Erdrotation und magnetische Felder^[36] sind schon früher als bestimmende Faktoren vorgeschlagen worden.

Pasteur zeigte, dass ein autokatalytischer Kristallisationsvorgang („spontane Enantiomerentrennung“) aus einer racemischen Mischung des Doppelsalzes Natriumammoniumtartrat das Konglomerat der Enantiomere lieferte.^[37] Später berichtete Havinga über die dynamische Kristallisation eines der Enantiomere aus einer Mischung von sich ineinander



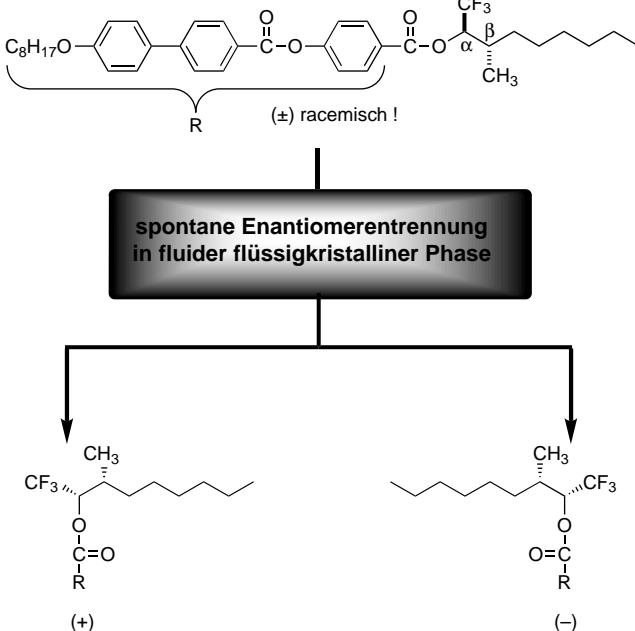
Schema 5. Der NLE als mechanistische Sonde.

eines signifikanten (+)-NLE verbunden mit einer Kinetik zweiter Ordnung bezüglich des Chromkatalysators führte zu dem mechanistischen Vorschlag, dass das Epoxid und das Azid durch zwei verschiedene Chromkomplexe gleichzeitig aktiviert werden. Basierend auf diesem kooperativen Mechanismus entwarfen sie dimere Analoga des (salen)Cr-Komplexes mit unterschiedlich langen Brücken. Bei geeigneter Länge und Position dieser Brücke resultierten Katalysatoren, die ohne einen Verlust an Enantiomerenreinheit um ein bis zwei Größenordnungen reaktiver sind als die monomeren Analoga (Schema 5).

Indem sie Befunde aus NLE-Untersuchungen und kinetische Analysen verknüpften, entdeckten Denmark et al., dass die Reaktionsbeschleunigung durch chirale Phosphoramide bei der asymmetrischen Aldolreaktion von Trichlorsilylenolaten mit Aldehyden [Gl. (7)] auf die Ionisierung des

umwandelnden Antipoden mit zwei „bistabilen“ Zuständen.^[38, 39] Eine racemische chirale Verbindung kann in drei verschiedenen Formen kristallisieren: als racemische Verbindung, als Pseudoracemat (feste Lösung) oder vorzugsweise als Konglomerat.^[40] Bei der Kristallisation eines Pseudoracemats kann eine bevorzugte Anreicherung^[41] eines Enantiomers in der Mutterlauge auftreten. In fluiden Systemen wie Flüssigkristallen ist eine spontane Enantiomerentrennung durch Bildung eines Konglomerats allerdings infolge thermischer Bewegung und/oder molekularer Diffusion ziemlich schwierig. Tatsächlich ist es bisher keinem gelungen, dieses Phänomen in einer fluiden Phase zu beobachten. Nur ein monomolekularer Film auf einer Glimmerplatte hat sich als zweidimensionales Konglomerat erwiesen,^[42] und ein ähnliches zweidimensionales Konglomerat wurde aus einer racemischen flüssigkristallinen Verbindung gebildet, jedoch auf einer kristallinen Graphitoberfläche und nicht in der fluiden smektischen Phase.^[43] Wir haben über die spontane Enantiomerentrennung einer racemischen, CF₃-Gruppen enthaltenden flüssigkristallinen Verbindung mit großer spontaner Polarisation (P_s) beim Übergang in ein dreidimensionales Konglomerat berichtet, das eine elektrooptische Antwort aufweist (Schema 6).^[44] Diese Trennung wird durch eine genaue enantiomere Diskriminierung des Racemats durch den doppelt stereogenen Molekülteil bewirkt, sogar in der fluiden kondensierten Phase!

Die Nichtäquivalenz von Enantiomeren, die in der Natur durch den spontanen Bruch der Spiegelsymmetrie entsteht, wird durch die asymmetrische autokatalytische Reaktion verstärkt^[45] [Franks spontane asymmetrische Synthese^[46, 47] (Abbildung 6)]. Alberts und Wynberg berichteten von einer enantioselektiven Autoinduktion, bei der ein chirales Lithium-



Schema 6. Spontane Enantiomerentrennung in der fluiden flüssigkristallinen Phase.

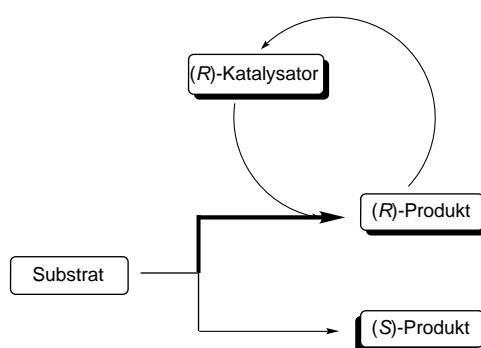
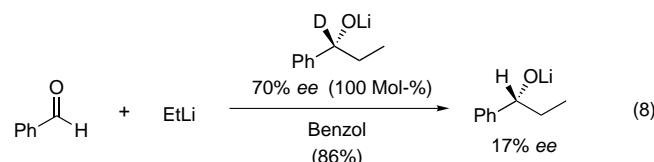
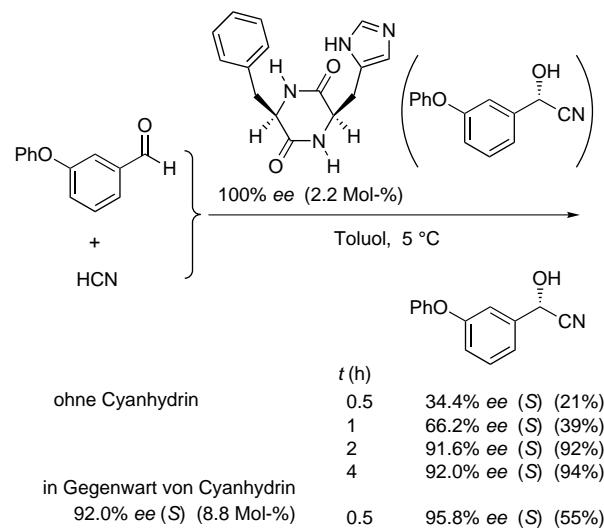


Abbildung 6. Spontane asymmetrische Synthese.

alkoxid-Produkt zusammen mit dem Reaktanten an der Erhöhung der Enantioselektivität beteiligt sein könnte [Gl. (8)].^[48] Der Enantiomerenüberschuss des Produkts über-



schritt jedoch nicht den des Katalysators. Bei der durch cyclische Dipeptide katalysierten asymmetrischen Hydrocyanierung bildete das (S)-Cyanhydrin einen Komplex mit dem cyclischen Peptid, wodurch die Enantioselektivität bezüglich des (S)-Cyanhydrinprodukts im Verlauf der Reaktion bis auf 95.8 % ee anstieg (Schema 7).^[49] In Gegenwart eines achiralen

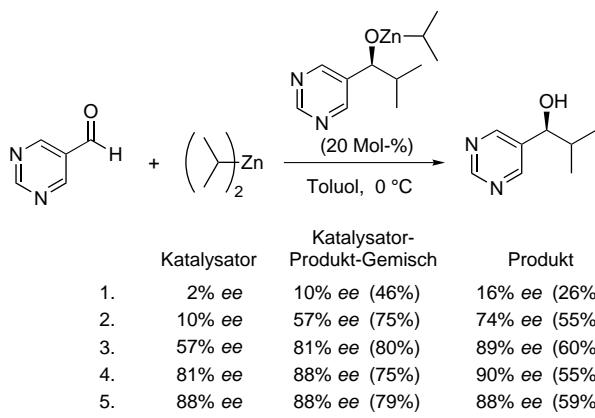


Schema 7. Autokatalyse in der durch cyclische Dipeptide katalysierten asymmetrischen Hydrocyanierung.

Amins katalysiert (R)-1-Phenylpropan-1-ol die Reaktion zwischen Diethylzink und Benzaldehyd derart, dass das Produkt einen geringeren ee-Wert aufweist als der verwendete Katalysator.^[50]

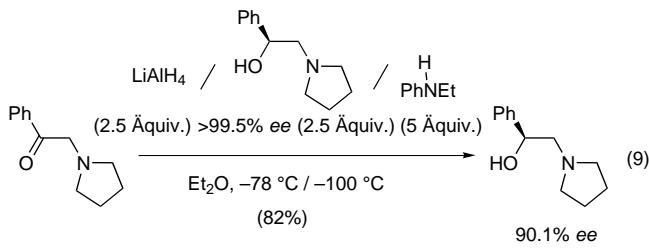
Soai et al. haben die bemerkenswerte asymmetrische Autokatalyse bei der Addition von Diisopropylzink an

Carbonylverbindungen beschrieben.^[51–56] Zinkalkoxide liegen gewöhnlich als inaktive Tetramere vor. Die Verwendung von Pyridylaldehyd als Substrat, wobei Pyridylalkohol als Produkt entsteht, kann jedoch den Katalysezyklus in Gang setzen, ohne dass das inaktive Tetramer gebildet wird.^[51] In diesem autokatalytischen System übersteigt der *ee*-Wert des Produkts nicht den des Katalysators.^[52] Wird aber anstelle der Pyridylverbindung ein chiraler Chinolylalkohol als Katalysator eingesetzt, entsteht das Produkt ohne Verlust an Enantiomerenreinheit.^[53a] Es konnte sogar ein (+)-NLE mit Chinolylalkohol als Katalysator nachgewiesen werden.^[53b] Mit Pyrimidincarbaldehyd als Edukt konnten Soai et al. eine deutliche Verstärkung des (+)-NLE erreichen:^[54] Ausgehend vom (*S*)-Alkohol mit 2% *ee* (20 Mol-%) liefert die erste Reaktion den (*S*)-Alkohol in 10% *ee*, und nach der vierten Reaktion liegt der Wert bei 88% *ee* (über 57 und 81% *ee*, Schema 8).^[54a] Soai

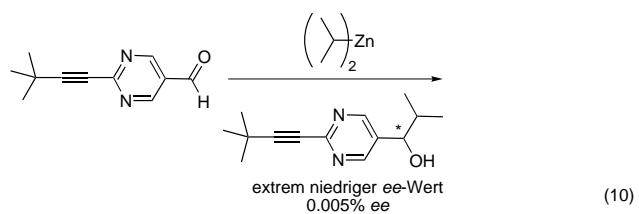


Schema 8. Autokatalyse bei der Addition von Diisopropylzink an Pyrimidincarbaldehyd.

et al. haben auch die enantioselektive Autoinduktion bei der Reduktion von α -Aminoketonen mit Lithiumaluminiumhydrid in Gegenwart eines chiralen α -Aminoalkohols und eines achiralen Amins untersucht [Gl. (9)].^[55] Vor kurzem

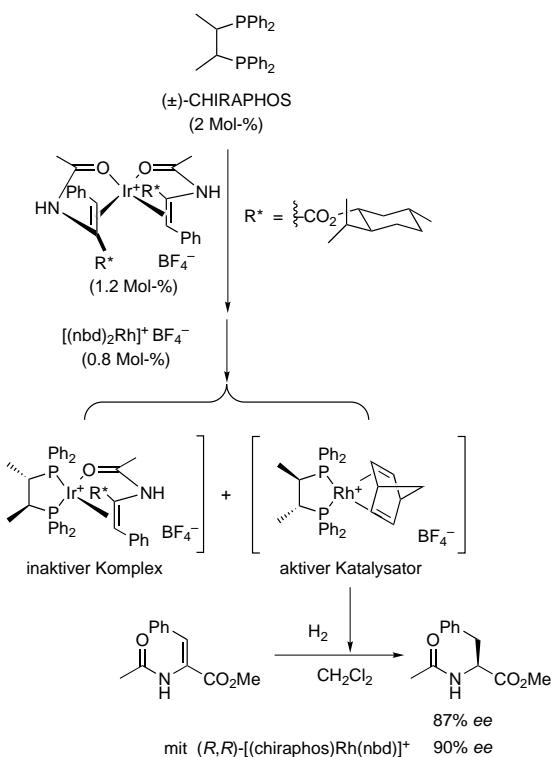


konnten sie die Verstärkung einer ziemlich kleinen Nichtäquivalenz von Enantiomeren durch asymmetrische Autokatalyse nachweisen [Gl. (10)],^[56] wodurch belegt wird, dass eine kleine, durch Symmetriebruch verursachte Nichtäquivalenz von Enantiomeren durch asymmetrische Autokatalyse zu einer großen enantiomeren Nichtäquivalenz von Molekülen, wie sie in der Natur vorkommt, verstärkt werden kann.



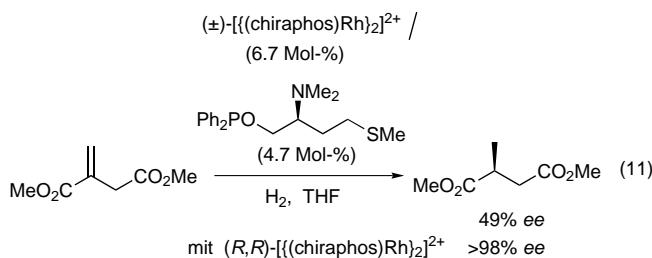
4. Asymmetrische Desaktivierung racemischer Katalysatoren

Während nichtracemische Katalysatoren entweder mit oder ohne NLE oder durch asymmetrische Autokatalyse nichtracemische Produkte bilden können, liefern racemische Katalysatoren (0% *ee*) naturgemäß nur racemische Produkte (0% *ee*). Schon vor mehreren Jahren wurde eine Strategie vorgestellt, nach der ein Enantiomer eines racemischen Katalysators selektiv durch ein chirales Molekül als Katalysatorgift desaktiviert wird und die zu nichtracemischen Produkten führt (Schema 1, Punkt 1a).^[8] Eine einmalige Enantiomerentrennung von racemischem CHIRAPHOS ist durch Bildung einer desaktivierten Form mit einem chiralen Iridiumkomplex gelungen; das zurückbleibende CHIRAPHOS-Enantiomer kann zu einem chiralen Rhodiumkomplex assoziieren.^[8a] Dieser Prozess führt schließlich zu einem nichtracemischen Hydrierungsprodukt (Schema 9). Solch eine

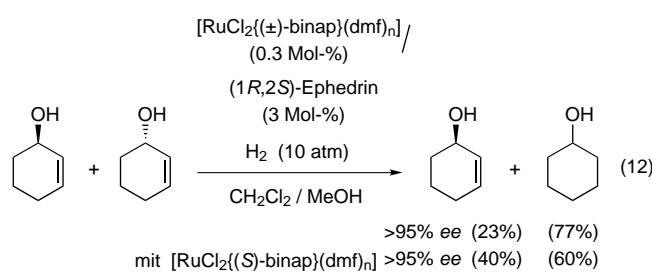


Schema 9. Asymmetrische Desaktivierung durch einen chiralen Iridiumkomplex.

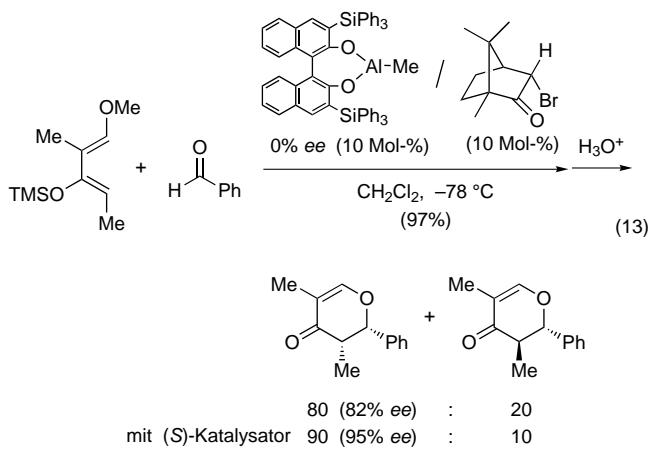
Desaktivierungsstrategie wurde später bei einer Hydrierung, die durch einen ähnlichen CHIRAPHOS-Rhodium-Komplex asymmetrisch katalysiert wird, chirale Vergiftung^[9, 57] genannt [Gl. (11)].^[9a,b] Auch der chirale Aminoalkohol



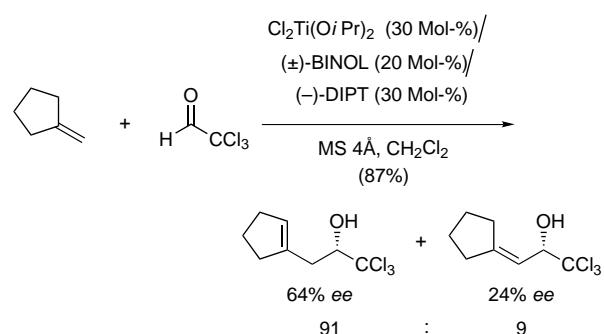
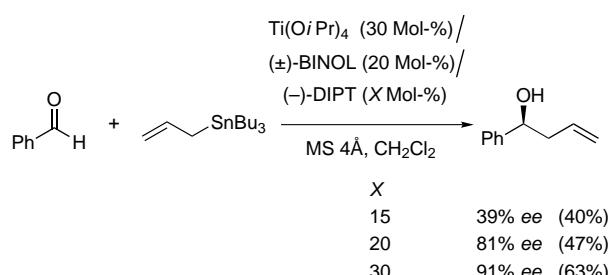
(1*R*,2*S*)-Ephedrin ist bei der kinetischen Racematspaltung von cyclischen Allylalkoholen unter Verwendung von racemischem BINAP als Gift brauchbar [Gl. (12)].^[9b,c] Das Ausmaß der asymmetrischen Induktion ist jedoch nicht



höher als das mit dem enantiomerenreinen Katalysator erreichte (siehe Schema 1, Punkt 1). Ein racemisches Aluminiumreagens wurde durch die Zugabe von chiralen, unreaktiven Ketten diskriminiert, um Hetero-Diels-Alder-Produkte zu erhalten, deren Bildung durch das verbleibende Enantiomer des Aluminiumreagens katalysiert wurde [Gl. (13)].^[8c]



Enantiomerenreines Diisopropoxytitantartrat (DIPT) ist ebenfalls als Gift für racemische Binaphthol-Titan-Komplexe verwendbar (Schema 10).^[9d,e] Der *ee*-Wert des Produkts steigt mit zunehmender Menge an eingesetztem DIPT.



Schema 10. DIPT als Gift für racemische Binaphthol-Titan-Komplexe.

5. Asymmetrische Aktivierung racemischer Katalysatoren

Wir haben eine alternative, konzeptionell entgegengesetzte Strategie für die asymmetrische Katalyse durch racemische Katalysatoren vorgestellt: Ein chiraler Aktivator aktiviert selektiv ein Enantiomer eines racemischen Katalysators. Damit können eine um mehr als zwei Größenordnungen höhere katalytische Effizienz ($k_{\text{akt}} > k \times 10^2$) und außerdem eine höhere Stereoselektivität erreicht werden als mit dem enantiomerenreinen Katalysator ($X_{\text{akt}} \% \text{ ee} > X \% \text{ ee}$) erzielt wird (Schema 1, Punkt 2).

Einer der einfachsten Wege zur Knüpfung von C-C-Bindungen ist die En-Reaktion, die einfach verfügbare Alkene mit einer aktivierte allylischen C-H-Bindung unter allylischer Umlagerung der C=C-Bindung in starker funktionalisierte Produkte umwandelt. Die En-Reaktion umfasst eine riesige Zahl an Varianten hinsichtlich der verwendeten Enophile.^[18b,c, 58] Unter diesen sollte die En-Reaktion von Carbonyl-Enophilen, speziell von Aldehyden, die man als Carbonyl-En-Reaktion bezeichnet,^[18] eine effizientere Stereokontrolle ermöglichen als die Addition von Allylmetallverbindungen an Carbonylverbindungen.^[59]

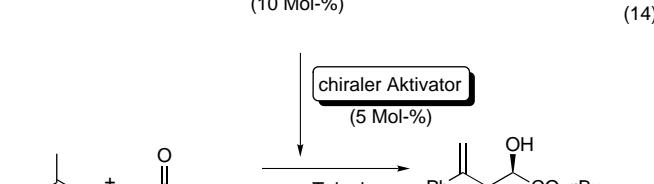
Die Katalyse der Carbonyl-En-Reaktion mit racemischem BINOLato-Ti(O*i*Pr)₂ **2** gelingt mit äußerst hoher Enantioselektivität durch Zusatz eines anderen, enantiomerenreinen Diols für die enantioselektive Aktivierung [Gl. (14)] (Tabelle 2).^[10b] Besonders beeindruckend ist das Ergebnis mit (*R*)-BINOL als Aktivator, mit dem eine *R*-Enantioselektivität von 89.8 % *ee* erreicht wurde.

Auch beim enantiomerenreinen Katalysator (*R*)-**2** [Gl. (15)] wird durch die Zugabe von (*R*)-BINOL noch eine Steigerung der Enantioselektivität erreicht (Tabelle 3). Die Reaktion verlief sehr glatt und lieferte das Carbonyl-En-

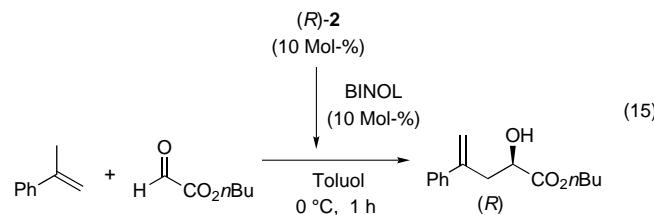
Table 2. Enantioselektive Aktivierung von racemischem (\pm)-2 [Gl. (14)].

| Nr. | chiraler Aktivator | Ausbeute [%] | ee [%] |
|------------------|--------------------|--------------|--------|
| 1 | | 5.9 | 0 |
| 2 | | 20 | 0 |
| 3 | | 38 | 80.8 |
| 4 | | 52 | 89.8 |
| 5 ^[a] | | 35 | 80.0 |

[a] Nur 2.5 Mol-% (*R*)-BINOL wurden als chiraler Aktivator eingesetzt.

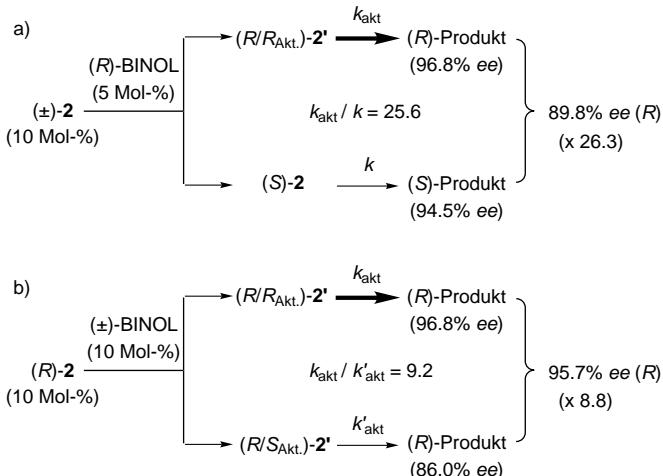
Table 3. Asymmetrische Aktivierung von enantiomerenreinem (*R*)-2 [Gl. (15)].

| Nr. | BINOL | Ausbeute [%] | ee [%] |
|-----|--------------|--------------|--------|
| 1 | - | 19.8 | 94.5 |
| 2 | (<i>R</i>) | 82.1 | 96.8 |
| 3 | (<i>S</i>) | 48.0 | 86.0 |
| 4 | (\pm) | 69.2 | 95.7 |



Produkt in deutlich höherer chemischer Ausbeute und besserer Enantioselektivität als die Reaktion ohne zusätzlichem BINOL (vgl. Nr. 2 und 1). Aus dem Vergleich der Befunde für die enantioselektive Aktivierung des racemischen Katalysators (Tabelle 2, Nr. 4) mit denen des enantiomerenreinen Katalysators mit und ohne Aktivator (Tabelle 3, Nr. 2 bzw. 1) wurde für die durch den (*R*)-BINOLato- $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$ /(*R*)-BINOL-Komplex (*R/R*_{Akt.})-**2'** katalysierte Reaktion eine 26.3fach höhere Geschwindigkeit berechnet als für die durch

(*S*)-**2** katalysierte Reaktion im racemischen Fall (Schema 11a). Tatsächlich bewiesen kinetische Untersuchungen, dass die von (*R/R*_{Akt.})-**2'** katalysierte Reaktion 25.6-mal ($=k_{\text{akt}}/k$) so schnell verläuft wie die durch (*R*)-**2** katalysierte. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass racemisches (\pm)-2 und die halbmolare Menge an (*R*)-BINOL bevorzugt zu

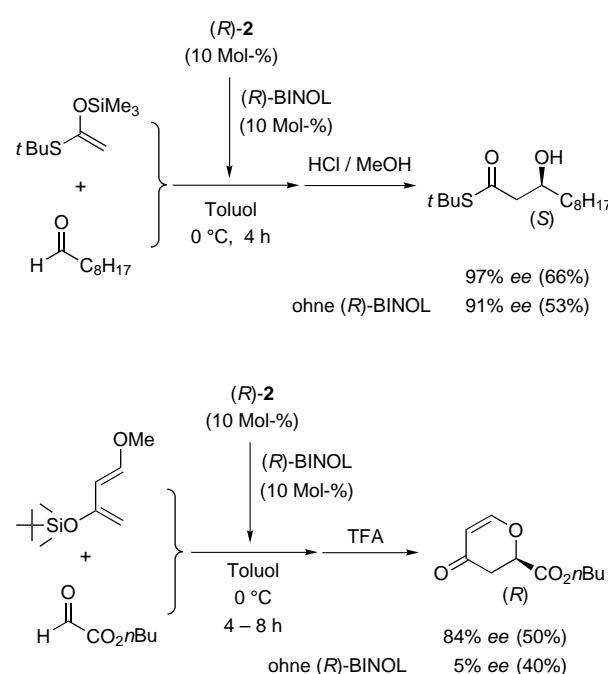
Schema 11. Kinetik der asymmetrischen Aktivierung von BINOLato- $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$.

(*R/R*_{Akt.})-**2'** zusammentreten und (*S*)-**2** unverändert bleibt. Die enantiomere Form des zusätzlichen chiralen Liganden ((*S*)-BINOL) aktiviert dagegen (*R*)-**2** in geringerem Ausmaß und liefert daher das Carbonyl-En-Produkt in geringerer optischer und chemischer Ausbeute (Tabelle 3, Nr. 3).

Racemisches BINOL als Aktivator führte zu höherer Ausbeute und Enantioselektivität, als ohne den Zusatz von BINOL erhalten wurde (vgl. Nr. 4 und 1 in Tabelle 3). Vergleicht man die Befunde, die mit dem enantiomerenreinen Katalysatoren (*R/R*_{Akt.})-**2'** und (*R/S*_{Akt.})-**2'** (Nr. 4 verglichen mit Nr. 2 und 3 in Tabelle 3), so wird für die durch (*R/R*_{Akt.})-**2'** katalysierte Reaktion ein 8.8fach schnellerer Verlauf berechnet als für die durch (*R/S*_{Akt.})-**2'** katalysierte Reaktion (Schema 11b). Kinetischen Studien zufolge verläuft die durch (*R/R*_{Akt.})-**2'** katalysierte Reaktion 9.2-mal ($=k_{\text{akt}}/k'_{\text{akt}}$) schneller als die durch (*R/S*_{Akt.})-**2'** katalysierte.

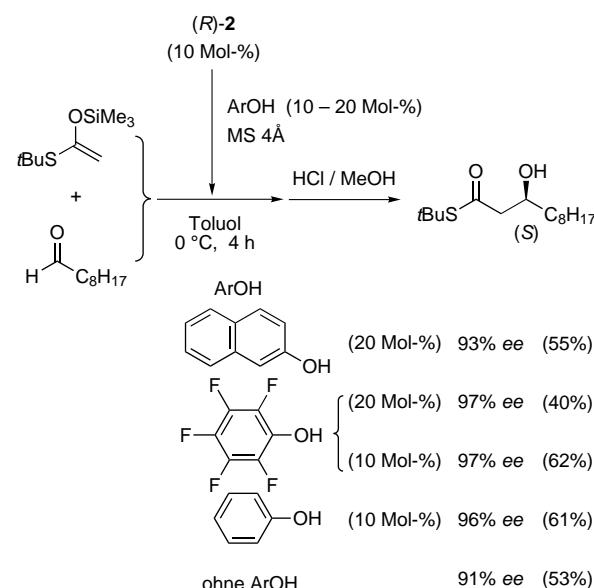
Der große Vorteil, der sich aus der asymmetrischen Aktivierung des racemischen Komplexes **2** ergibt, wird durch eine katalytische Durchführung betont (Tabelle 2, Nr. 5). Bei Zugabe von weniger als der stöchiometrischen Menge (0.25 Mol-% bezogen auf (\pm)-**2**) an zusätzlichem (*R*)-BINOL wurde eine hohe Enantioselektivität erzielt (80.0% ee). Ein ähnliches Phänomen der enantioselektiven Aktivierung hat man bei Aldol-[^{10a}] und Hetero-Diels-Alder-Reaktionen beobachtet,[^{10c}] die nicht nur durch einen racemischen, sondern auch durch einen enantiomerenreinen BINOLato- $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$ -Komplex **2** katalysiert werden (Schema 12). So ist bei der Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Glyoxylaten mit dem Danzighefsky-Dien die asymmetrische Aktivierung von (*R*)-**2** durch (*R*)-BINOL essentiell, um eine nützliche Enantiose-

lektivität zu erreichen (84 gegenüber 5 % ee, Schema 12 unten).



Schema 12. Enantioselektive Aktivierung bei Aldol- und Hetero-Diels-Alder-Reaktionen.

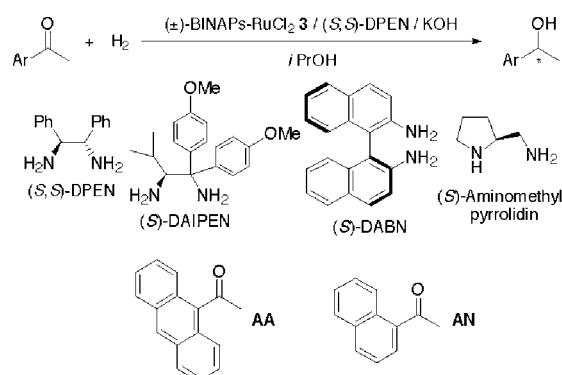
Bei der Mukaiyama-Aldol-Reaktion von Silylenolethern gelingt die Aktivierung von **(R)-2** effektiv mit Phenolen als achiralen Aktivatoren,^[10a, b] die Enantioselektivitäten sind höher als die mit dem enantiomerenreinen Stammkatalysator **(R)-2** erreichten (Schema 13).^[60]



Schema 13. Durch achirale Aktivatoren verbesserte Enantioselektivität der Mukaiyama-Aldol-Reaktion von Silylenolethern.

Die katalytische asymmetrische Hydrierung hat sich als eine der effizientesten Methoden für die asymmetrische

Umwandlung von funktionellen Gruppen in organischen Molekülen erwiesen. Noyori et al. haben über ein bemerkenswertes Beispiel enantioselektiver Katalyse durch den enantiomerenreinen $[\text{RuCl}_2(\text{binap})(\text{dmf})_n]$ -Komplex **3c** zusammen mit einem enantiomerenreinen Diamin und KOH berichtet, wobei die Carbonylverbindungen mit hoher Enantioselektivität hydriert wurden.^[11] Damit ergab sich für uns die Möglichkeit, die asymmetrische Aktivierung racemischer BINAPs-RuCl₂-Katalysatoren **3** für die enantioselektive Katalyse der Carbonylhydrierung zu untersuchen (Schema 14).^[61] Die Hydrierung wurde in einer Mischung aus



Schema 14. Asymmetrische Aktivierung racemischer BINAPs-RuCl₂-Katalysatoren **3** bei der Hydrierung von Carbonylverbindungen. **a**: Ar = 4-Methylphenyl (Ligand TolBINAP),^[63] **b**: Ar = 3,5-Dimethylphenyl (Ligand Xylyl- oder DM-BINAP),^[64] **c**: Ar = Phenyl (Ligand BINAP). **AA** und **AN** sind die in den asymmetrischen Hydrierungen eingesetzten Ketone (siehe Tabellen 4 und 6).

racemischem **3a**^[63] oder **3b**,^[64] einem enantiomerenreinen Diamin wie (*S,S*)- oder (*R,R*)-1,2-Diphenylethylendiamin [(*S,S*)- bzw. (*R,R*)-DPEN]^[65] und KOH im Verhältnis 1:1:2 durchgeführt, in Abwandlung des mit enantiomerenreinem **3c** beschriebenen Verfahrens (Tabelle 4^[62] und Schema 14^[61]).

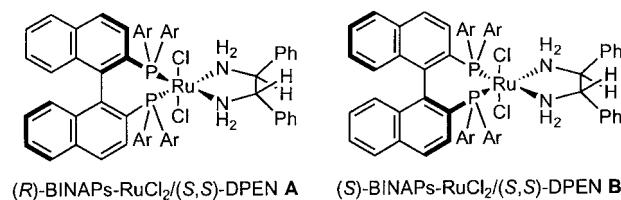
In Tabelle 4 sind die Ergebnisse zusammengefasst. Ein chirales Diamin liefert ein nichtracemisches Hydrierungspro-

Table 4. Asymmetrische Aktivierung von racemischen BINAPs-RuCl₂-Katalysatoren **3** durch enantiomerenreines DPEN (Schema 14).^[a]

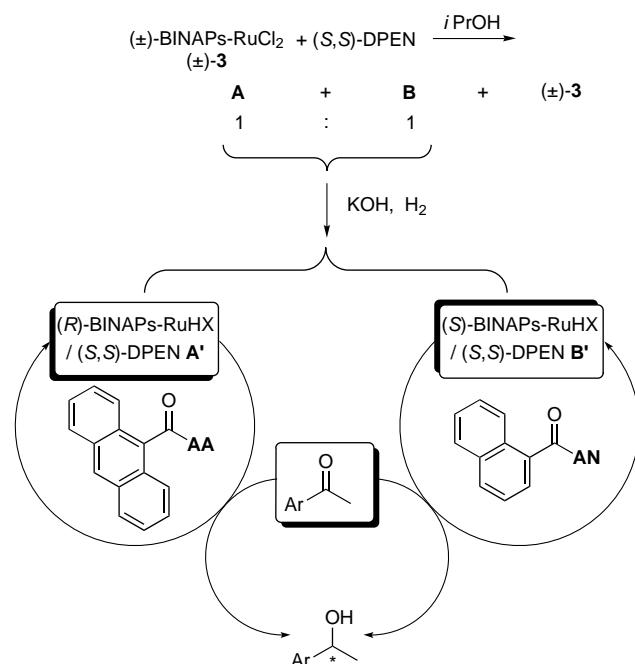
| Nr. | 3 | T [°C] | t [h] | Ausbeute [%] | ee [%] |
|------------------|-------------------------|--------|-------|--------------|-------------------|
| 1 ^[b] | (<i>R</i>)- 3a | 28 | 18 | 2 | 29 (<i>S</i>) |
| 2 ^[b] | (\pm)- 3a | 28 | 18 | <1 | 0 |
| 3 | (\pm)- 3a | 28 | 18 | 28 | 80 (<i>R</i>) |
| 4 | (\pm)- 3a | 80 | 10 | 99 | 80 (<i>R</i>) |
| 5 | (<i>R</i>)- 3a | 80 | 10 | 99 | 81 (<i>R</i>) |
| 6 | (<i>S</i>)- 3a | 80 | 10 | 91 | 40 (<i>R</i>) |
| 7 | (\pm)- 3b | 28 | 4 | 99 | 80 (<i>R</i>) |
| 8 | (\pm)- 3b | -35 | 7 | 95 | 90 (<i>R</i>) |
| 9 ^[c] | (\pm)- 3b | -35 | 7 | 90 | 90 (<i>R</i>) |
| 10 | (<i>S</i>)- 3b | 28 | 4 | 99 | > 99 (<i>R</i>) |
| 11 | (<i>R</i>)- 3b | 28 | 4 | 99 | 56 (<i>S</i>) |

[a] In H₂-Atmosphäre (8 atm). Die Reaktionen mit **3a** wurden mit dem Keton **AA**, die mit **3b** mit dem Keton **AN** (siehe Schema 14) durchgeführt. Keton:3:(*S,S*)-DPEN:KOH = 250:1:1:2. [b] Ohne (*S,S*)-DPEN. [c] Es wurden 0.5 Mol-% (*S,S*)-DPEN bezogen auf (\pm)-**3b** verwendet. **AN**:**3b**:DPEN:KOH = 250:1:0.5:2.

dukt und bestätigt damit die Bedeutung der Chiralität im Diaminaktivator für die selektive Aktivierung eines Enantiomers des Katalysators (\pm)-**3a** (vgl. Nr. 2 und 3). Die asymmetrische Aktivierung des racemischen Katalysators (\pm)-**3a** durch das chirale Diamin führt zudem zu einer höheren asymmetrischen Induktion und zu höherer katalytischer Aktivität, als mit dem enantiomerenreinen Katalysator (+)-**3a** erreicht wird (vgl. Nr. 1 und 3). Die Enantioselektivität, die mit (\pm)-**3a** und (S,S)-DPEN erzielt wurde, liegt dicht bei der, die mit dem passenden Paar^[66] (*R*)-**3**/(S,S)-DPEN **A** erhalten wird (vgl. Nr. 4 mit Nr. 5 und 6). Welches Paar das passende ist, hängt sehr stark vom Keton ab: Beispielsweise ist mit 1-Acetonaphthon **AN** statt 9-Acetylanthracen **AA** der (S)-**3**/(S,S)-DPEN-Komplex **B** die enantioselektivere Kombination.



Die Dichotomie der Enantioselektivität wird durch das Verhältnis (in diesem Fall allerdings 1:1) und die katalytische Aktivität (Umsatzfrequenz) der Mono- oder Dihydridokomplexe **A'** und **B'** bestimmt,^[67] die unter den Hydrierungsbedingungen aus den diastereomeren Komplexen **A** bzw. **B** entstehen (Schema 15). An dieser Stelle sei angemerkt, dass



Schema 15. Dichotomie der Enantioselektivität der diastereomeren BINAPs-RuHX/(S,S)-DPEN-Komplexe **A'** und **B'** ($X = H, Cl$) bei den in Tabelle 4 zusammengefassten Umsetzungen.

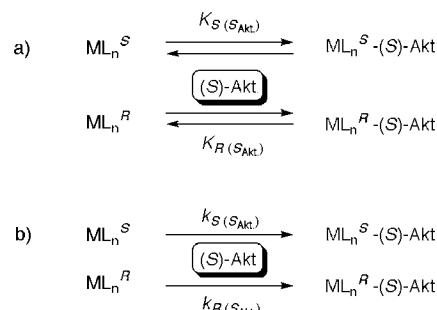
die katalytische Aktivität entscheidend vom Carbonylsubstrat abhängt. Interessanterweise wird mit einer katalytischen Menge Diamin die gleiche Enantioselektivität erzielt wie

mit einer äquimolaren Menge (Tabelle 4, Nr. 9 bzw. 8). In Einklang damit ist das ³¹P-NMR-Spektrum einer Mischung aus (\pm)-**3a** und einer katalytischen Menge (S,S)-DPEN (0.5 Mol-% bezogen auf Ru) identisch mit dem einer 1:1-Mischung, nur dass zusätzlich die Signale von überschüssigem (\pm)-**3a** zu sehen sind.

6. Das Kontinuum von der bevorzugten Aktivierung zur Substratabhängigkeit

Die asymmetrische Aktivierung kann als ein Kontinuum interpretiert werden, das alle Fälle einschließt, von der bevorzugten Komplexbildung mit einem Enantiomer des Katalysators, wobei selektiv ein einziges aktiviertes Diastereomer entsteht, bis zur 1:1-Komplexbildung, die zur aktivierte Diastereomerenmischung (1:1) führt, deren katalytische Effizienz (Umsatzfrequenz) entscheidend von den eingesetzten Substraten abhängt.

Der Einfachheit halber kann die Bildung der aktivierte Komplexe diskutiert werden, indem man, beginnend mit der Komplexbildung zwischen chiralem Aktivator und racemischem Stammkatalysator in monomerer Form, den thermodynamischen und/oder kinetischen Merkmalen folgt (Schema 16). 1) Liegen aktiverter Katalysator und Stammkataly-



Schema 16. Bildung aktiverter diastereomerer Katalysatoren bei thermodynamisch (a) oder kinetisch kontrollierten Reaktionen (b).

sator im Gleichgewicht vor (Schema 16a), ist das Verhältnis der aktivierte diastereomeren Katalysatoren von der thermodynamischen Stabilität abhängig. 2) Unter Nichtgleichgewichtsbedingungen spiegelt das Verhältnis die relativen Geschwindigkeiten der Reaktionen der enantiomeren Katalysatoren mit dem chiralen Aktivator wider (Schema 16b). Natürlich führt die Verwendung von einem Äquivalent Aktivator bezogen auf den Stammkatalysator zu einer 1:1-Mischung der diastereomeren Komplexe. Die beschriebenen kinetischen und thermodynamischen Merkmale sind besser sichtbar, wenn weniger als ein Äquivalent Aktivator eingesetzt wird. Auch mit 0.5 Äquiv. Aktivator ist, wenn erst einmal ein 1:1-Diastereomerengemisch gebildet ist, die relative Aktivität dieser aktivierte diastereomeren Katalysatoren gegenüber dem Substrat der die Enantioselektivität der asymmetrischen Reaktion bestimmende Faktor. Mit anderen Worten: Die Umsatzeffizienz (turnover efficiency) dieser aktivierte Diastereomere sollte vom Komplex mit dem verwendeten Substrat abhängen.

Abbildung 7 zeigt für mehrere relative Geschwindigkeiten $K_{\text{rel-akt}}$ einer asymmetrischen Reaktion (logarithmiert: 0.1–100) den Zusammenhang zwischen dem *de*-Wert des aktivierte diastereomeren Katalysators und dem *ee*-Wert des

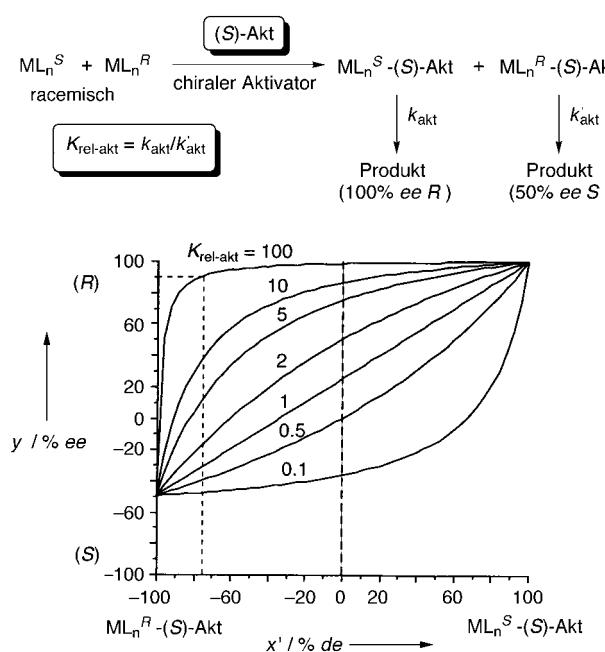


Abbildung 7. Einfluss des *de*-Wertes eines aktivierte diastereomeren Katalysators (x') auf den *ee*-Wert y des Produkts einer asymmetrischen Reaktion in Abhängigkeit von $K_{\text{rel-akt}}$.

Produkts. Wenn der eine aktivierte Komplex das (*R*)-Produkt mit 100% *ee* und sein Diastereomer das (*S*)-Produkt mit 50% *ee* liefert, gilt für eine relative Geschwindigkeit der aktivierte Diastereomere von 100 ($\lg K_{\text{rel-akt}} = 2$), dass das Produkt mit mehr als 98% *ee* erhalten wird, selbst wenn die beiden diastereomeren Komplexe im Verhältnis 1:1 vorliegen (gestrichelte Linie bei 0% *de*). Entsprechend kann bei einem $K_{\text{rel-akt}}$ von 100 das Produkt in mehr als 90% *ee* erhalten werden, wenn nur 12.5% des günstigen Diastereomers vorhanden sind (gestrichelte Linie bei –75% *de*). Häufig können thermodynamisch instabile und deshalb katalytisch aktiver Komplexe nachgewiesen werden.^[68] Eine alternative Darstellung des gleichen Phänomens für den Fall, dass die Diastereomere im Verhältnis 1:1 gebildet werden, zeigt Abbildung 8. Eine relative Geschwindigkeit von 14 ($\lg K_{\text{rel-akt}} = 1.15$) ist hier hoch genug, um das gewünschte Produkt mit mehr als 90% *ee* zu liefern.

7. Asymmetrische Aktivierung/Desaktivierung racemischer Katalysatoren

Bei der asymmetrischen Desaktivierung einer racemischen Katalyse (Schema 1, Punkt 1) ist die enantioselektive Komplexbildung und Desaktivierung des racemischen Katalysators mit einem chiralen Gift unbedingt notwendig (Schema 1, Punkt 1a). Dagegen wird bei der konzeptionell entgegengesetzten Strategie der asymmetrischen Aktivierung ein Enantiomer eines racemischen chiralen Katalysators durch einen

chiralen Aktivator selektiv aktiviert (Schema 1, Punkt 2). Doch asymmetrische Aktivierung kann auch bei nichtbevorzugter Komplexbildung unter Bildung aktivierter diastereomerer Katalysatoren festgestellt werden (Schema 1, Punkt 2b), während die Umsatzfrequenzen (katalytischen

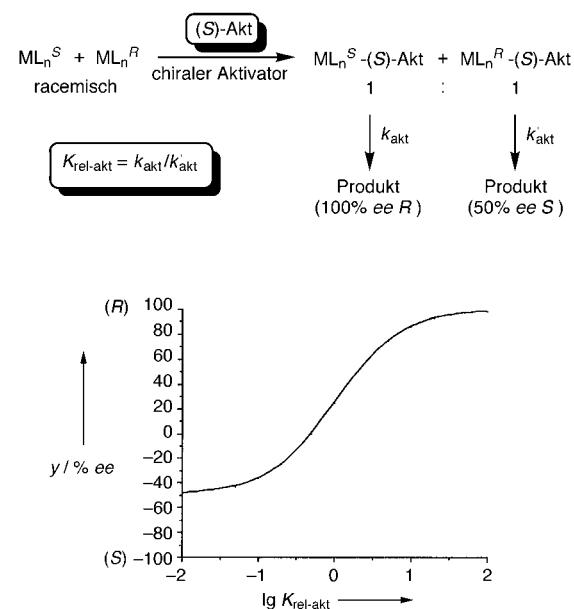


Abbildung 8. Einfluss der relativen Geschwindigkeit $K_{\text{rel-akt}}$ einer durch eine aktivierte 1:1-Diastereomeremischung katalysierten asymmetrischen Reaktion (oben gezeigt) auf den *ee*-Wert y des Produkts.

Aktivitäten) der Diastereomere ($k_{\text{akt}} > k'_{\text{akt}}$) kritisch substrat-abhängig sind. Die Kombination beider Konzepte – asymmetrische Aktivierung/Desaktivierung – führt dazu, dass höhere Enantioselektivitäten unabhängig von den Substraten zugänglich werden (Schema 1, Punkt 3), indem der Unterschied zwischen den katalytischen Aktivitäten der enantiomeren Katalysatoren maximiert wird.^[69]

Bei der Ru-katalysierten Hydrierung ergab sich die bevorzugte Komplexbildung zwischen (*S*)-BINAP-RuCl₂ und (*S*)-2,2'-diamino-3,3'-dimethyl-1,1'-binaphthyl (DM-DABN) in einer Modellstudie eindeutig (Abbildung 9a); dies wurde durch eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestätigt (Abbildung 9b). Die Umsetzung einer racemischen DM-BINAP-RuCl₂-Spezies mit einem Äquivalent (*R*)-DM-DABN ergab durch bevorzugte Komplexbildung einzig das Diastereomer

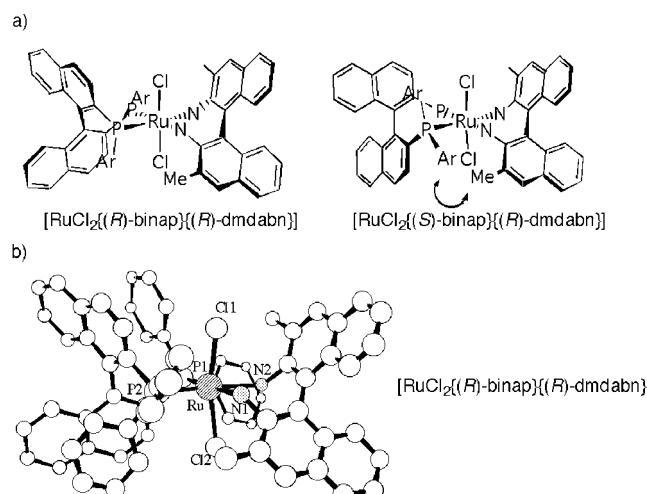


Abbildung 9. a) Modellstudie zur relativen Stabilität der diastereomeren $[\text{RuCl}_2(\text{binap})](\text{(}S\text{)-dmdabn})$ -Komplexe. Das (R) -BINAP-Isomer ist gegenüber dem (S) -BINAP-Isomer begünstigt. b) Röntgenstrukturanalyse von $[\text{RuCl}_2(\text{(}R\text{)-binap})](\text{(}R\text{)-dmdabn})$.

(R) -DM-BINAP- $\text{RuCl}_2/(R)$ -DM-DABN. Das zurückbleibende Enantiomer (S) -DM-BINAP- RuCl_2 wurde anschließend mit enantiomerenreinem (S,S) -DPEN komplexiert. Die beiden Dichlorokomplexe können unter Hydrierungsbedingungen zu Mono- oder Dihydridorutheniumkomplexen reagieren. Der entsprechende Komplex mit DM-DABN ist unter diesen Bedingungen weit weniger katalytisch aktiv.

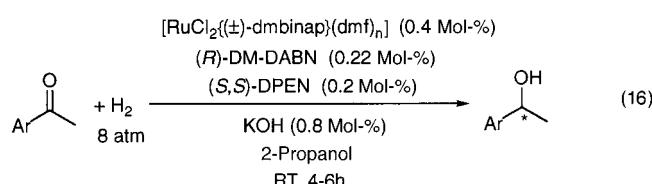
Ein racemischer DM-BINAP-Ru-Katalysator erreicht eine höhere Enantioselektivität bei der Carbonylhydrierung

Table 5. Asymmetrische Aktivierung/Desaktivierung des DM-BINAP- RuCl_2 -Komplexes in der Reaktion (16).

| Nr. | Ar | ee [%] ^[a] |
|-----|------------|------------------------|
| 1 | 1-Naphthyl | 96 (R) , 80 (R) |
| 2 | 2-Naphthyl | 91 (R) , 45 (R) |
| 3 | Phenyl | 95 (R) , 70 (R) |
| 4 | 2-Toly | 95 (R) , 82 (R) |
| 5 | 3-Toly | 95 (R) , 60 (R) |
| 6 | 4-Toly | 93 (R) , 60 (R) |

[a] Die fett gedruckten ee-Werte wurden mit, die anderen ohne (R) -DM-DABN erzielt. Die Ausbeute lag immer über 99%.

[Gl. (16)], wenn ein Aktivierungs/Desaktivierungsprotokoll



(zwei unterschiedliche Typen chiraler Diamine werden nacheinander zugegeben) angewendet wird, als durch einfache Aktivierung. Die resultierenden Komplexe (R) -DM-BINAP- $\text{RuCl}_2/(R)$ -DM-DABN und (S) -DM-BINAP- $\text{RuCl}_2/(S,S)$ -DPEN weisen eine höhere chirale Effizienz auf als die Mischung (\pm) -BINAP- $\text{RuCl}_2/(S,S)$ -DPEN. Dank dieser asymmetrischen Aktivierung/Desaktivierung lässt sich eine

größere Bandbreite an Ketonsubstraten effizient umsetzen als bei einfacher asymmetrischer Aktivierung, da die Chiralität des verwendeten Aktivators eingestellt werden kann (Tabelle 5). Die Enantioselektivität ist bei gleicher Temperatur und gleichem Druck höher als mit der Mischung (\pm) -DM-BINAP- $\text{RuCl}_2/(S,S)$ -DPEN.

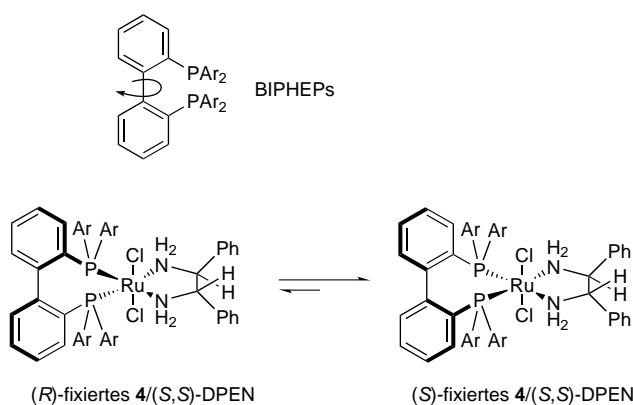
8. Asymmetrische Aktivierung von Katalysatoren mit chiral flexiblen Liganden^[70]

Als eine fortgeschrittenen Strategie der asymmetrischen Aktivierung kann die Verwendung chiral flexibler Liganden angesehen werden, wodurch eine höhere Enantioselektivität erzielt wird als mit chiral starren und folglich racemischen Liganden. Wie in Abschnitt 5 beschrieben, entsteht sogar aus der Kombination einer racemischen BINAPs- RuCl_2 -Spezies **3** mit der halbmolaren Menge des enantiomerenreinen Diamins (S,S) -DPEN ein 1:1-Gemisch der diastereomeren **3**/DPEN-Komplexe. Wird der chiral festgelegte BINAPs-Ligand durch einen flexiblen^[71] und pro-atropisomeren BIPHEPs-Liganden^[72] ersetzt (Komplexe **4**), werden im Allgemeinen die diastereomeren Komplexe in ungleichen Mengen gebildet (Schema 17).^[73] Weist das Hauptdiastereomer eine höhere

Table 6. Enantioselektive Hydrierung von 1'-Acetonaphthon **AN** unter Verwendung der BIPHEPs-Liganden **3** oder **4**.^[a]

| Nr. | Ligand | H ₂ [atm] | T [°C] | t [h] | ee [%] |
|-----|---------------------|----------------------|--------|-------|--------|
| 1 | 4b | 8 | 28 | 4 | 84 |
| 2 | (\pm) - 3b | 8 | 28 | 4 | 80 |
| 3 | 4b | 40 | -35 | 12 | 92 |
| 4 | (\pm) - 3b | 40 | -35 | 7 | 89 |

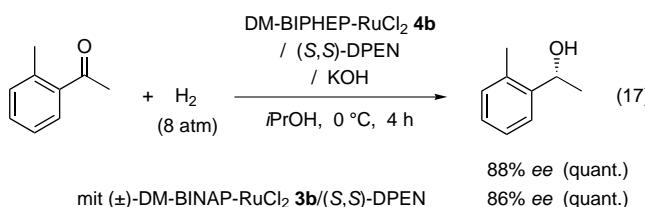
[a] $4/(S,S)$ -DPEN wurde vor dem Einsatz in 2-Propanol 30 min auf 80 °C erhitzt, **3** dagegen ohne vorheriges Erhitzen eingesetzt. Keton:Ligand: (S,S) -DPEN:KOH = 250:1:1:2. Die Ausbeute lag in allen Fällen über 99%.



Schema 17. Stereomutation von BIPHEPs-RuCl₂/DPEN-Komplexen **4**:
a: Ar = Phenyl (Ligand BIPHEP), **b:** Ar = 3,5-Dimethylphenyl (Ligand Xylyl- oder DM-BIPHEP).

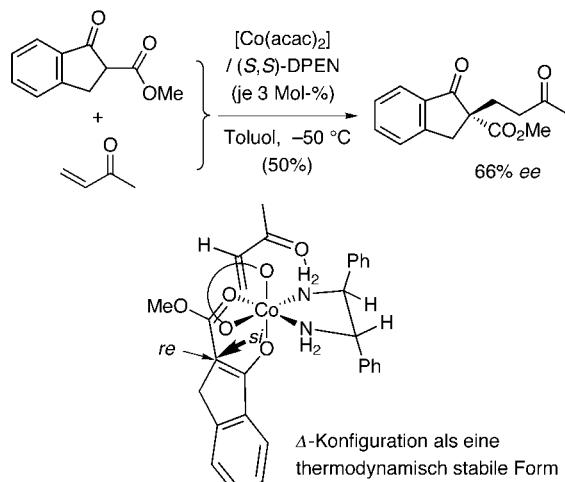
chirale Effizienz auf als das Nebenisomer, dann ist diese Strategie wirkungsvoller als der Einsatz chiral starrer Analoga. Eine Mischung aus (*S*)- und (*R*)-**4b**/(*S,S*)-DPEN in [D₈]2-Propanol (CDCl₃:(CD₃)₂CDOD = 1:2) gab beim Stehenlassen bei Raumtemperatur (oder bei 80 °C) ein 1:3-Diastereomerengemisch mit (*S*)-**4b**/(*S,S*)-DPEN (Schema 17) als Hauptkomponente. Die Gleichgewichtseinstellung erfolgte wegen der chiralen Flexibilität der **4**/Diamin-Komplexe rasch. Die gebildeten Dichlorokomplexe können unter Hydrierungsbedingungen weiter in aktive Mono- oder Dihydri-dokomplexe umgewandelt werden.^[67]

In Tabelle 6 sind die mit diesen Komplexen bei der Hydrierung von 1'-Acetonaphthon **AN** erhaltenen Ergebnisse mit denen der Katalyse durch **3b** verglichen. Dabei wird deutlich, dass die Enantioselektivität, die mit **4b** erreicht wird, höher ist als die mit dem analogen **3b** erreichte (vgl. Nr. 1 und 2). Eine niedrigere Reaktionstemperatur hatte eine weitere Erhöhung der Enantioselektivität zur Folge (Nr. 3), und diese war wiederum höher als die unter den gleichen Bedingungen mit **3b** erzielte (Nr. 4). Der Komplex **4b**(*S,S*)-DPEN erwies sich auch für die Reduktion von *ortho*-Methylacetophenon als geeignet [Gl. (17)].



Brunner et al. haben bereits über die Verwendung von (S,S) -DPEN zur Kontrolle der Chiralität oktaedrischer $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{acac})_2]/\text{Diamin}$ -Komplexe berichtet. Der chirale Komplex $[\text{Co}(\text{acac})_2((S,S)\text{-dpn})]$ katalysiert die Michael-Addition und liefert bei -50°C das Produkt in bis zu 66 % ee (Schema 18).^[74] Die (S,S) -Konfiguration des DPEN-Liganden bewirkt, dass die Δ -Konformation des Cobaltkomplexes thermodynamisch stabiler ist als die Λ -Konformation.^[70, 75] Damit lässt sich die Bildung des (R) -Produkts unter der Annahme erklären (Schema 18), dass die Ketogruppe eine axiale und die Estergruppe eine äquatoriale Stellung einnehmen und dass das Methylvinylketon durch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen seinem Ketonsauerstoffatom und

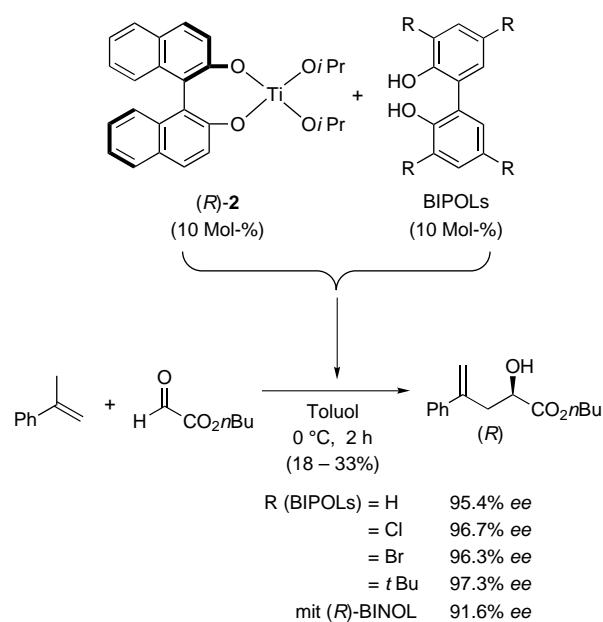
einer der NH-Gruppen zur *si*-Seite des Ketoesterkomplexes dirigiert wird.



Schema 18. Funktion von (*S,S*)-DPEN bei der durch $[Co^{II}(acac)_2]$ katalysierten asymmetrischen Michael-Addition

Die Ligandenselbstorganisation in Mehrkomponenten-Titankatalysatoren^[76] mit konformativ flexiblen Biphenolen BIPOLS führt bei der enantioselektiven Glyoxylat-En-Reaktion^[10b] ebenfalls zu signifikant hoher Enantioselektivität (Schema 19).^[77] Einigen Molecular-Modeling-Studien zufolge wird durch die Hexakoordination das zentrale Titanatom zum Chiralitätszentrum und das Δ -Isomer gegenüber dem Δ -Isomer begünstigt (Abbildung 10).

Katsuki et al. untersuchten umfassend die asymmetrische Epoxidierung nichtfunktionalisierter Alkene, die durch chirale Mn(salen)-Komplexe katalysiert wird.^[83] Kürzlich schlugen sie vor, dass die Liganden des Mn(salen)-Komplexes eine nichtplanare Stufenkonformation einnehmen und die Richtung der gefalteten Liganden eng verknüpft ist mit dem Chiralitätssinn der asymmetrischen Epoxidierung.^[78] Basierend auf diesem Vorschlag sollte die konformative Kontrolle in achiralen Mn(salen)-Komplexen durch chirale axiale Liganden **AL*** erreicht werden, die zu zwei enantiomeren Mn(salen)-Komplexen führen.^[79] In der Tat lieferte der achirale Mn(salen)-Komplex in Gegenwart von Bipyridin-*N,N'*-dioxid als axialem Liganden die Epoxide in hoher Enantiomerenreinheit (Schema 20).



Schema 19. Einfluss der konformativ flexiblen Biphenole BIPOls auf die Enantioselektivität der Glyoxylat-En-Reaktion.

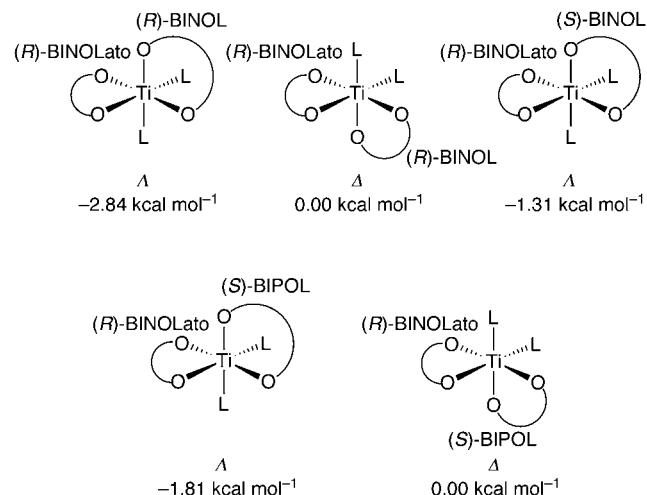
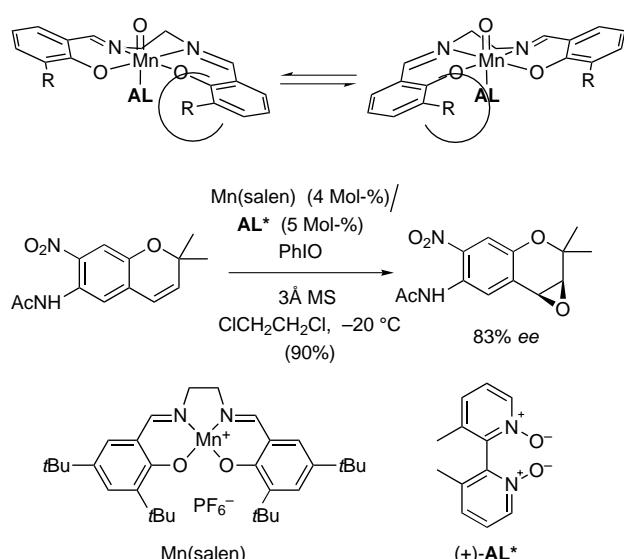


Abbildung 10. Relative Energien der Δ - und Λ -Isomere der Komplexe von (R)-BINOLato-Ti(O*i*Pr)₂ mit BINOL oder BIPOL ($R = t\text{Bu}$, L = O*i*Pr).

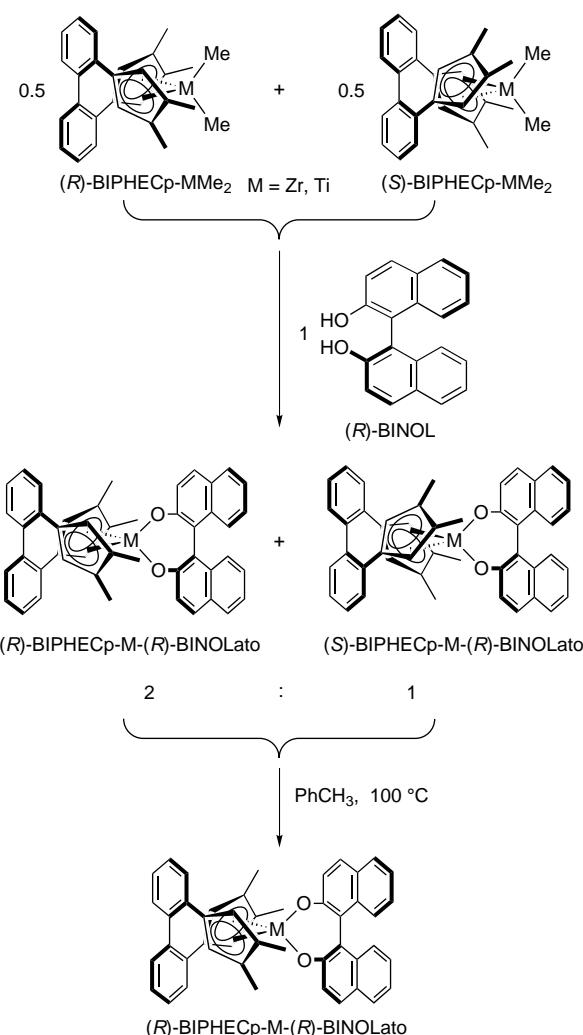
Chirale *ansa*-Metallocene haben sich als brauchbare Katalysatoren für asymmetrische Polymerisierungen erwiesen.^[80] Während die Enantiomerentrennung von *ansa*-Metallocen-Racematen nicht mehr als 50% eines einzelnen Enantiomers liefern kann, wurde unlängst berichtet, dass das einfach erhältliche Racemat der Biphenyl-überbrückten Metallocene BIPHECp-M (M = Ti, Zr) durch BINOL-induzierte asymmetrische Umwandlung enantiomerreine *ansa*-Titanocen- bzw.-Zirconocen-Komplexe ergibt (Schema 21).^[81] In Gegenwart von *n*BuLi wirkt der so erhaltene (R)-Titankomplex als effizienter asymmetrischer Katalysator bei der Hydrierung von Iminen (Schema 22).

Hiermit ist belegt, dass chiral starre Liganden durch flexible und somit pro-atropisomere Liganden ersetzt werden können, um vorzugsweise das günstigere Diastereomer, das eine größere chirale Effizienz aufweist als das Nebenisomer, zu

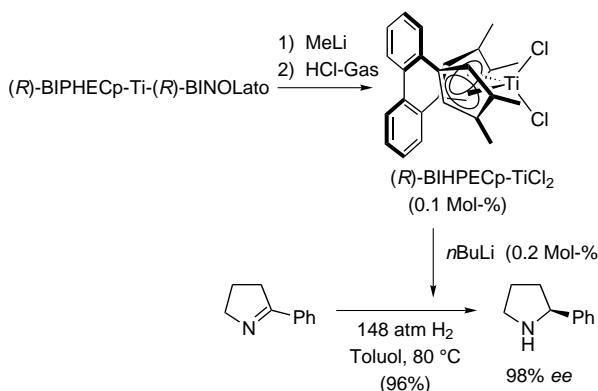


Schema 20. Asymmetrische Aktivierung von achiralen Mn(salen)-Komplexen.

erhalten, und dass es sich dabei um die günstigere Strategie handelt.



Schema 21. BINOL-induzierte asymmetrische Umwandlung von Biphenyl-überbrückten Metallocenen.



Schema 22. Hydrierung von Iminen mit dem gemäß Schema 21 hergestellten Titankomplex als Katalysatorvorstufe.

9. Hochdurchsatz-Screening chiraler Liganden und Aktivatoren

Die kombinatorische Chemie hat sich als brauchbare Strategie bei der Entdeckung und Optimierung von bioaktiven Wirkstoffen, Koordinationskomplexen und Festphasenmaterialien erwiesen.^[82] Von der Teilen-und-Mischen- und der Parallele-Matrix-Methode eignet sich letztere besser zur Optimierung von Leitstrukturen, und das Screening mit hohem Durchsatz (high throughput screening, HTS) ist eine für die Abstimmung vieler Modifizierungen essentielle Technik.^[83] Wegen fehlender HTS-Methoden wurden bisher allerdings nur relativ wenige Untersuchungen zur Optimierung chiraler Liganden für Koordinationskomplexe beschrieben.^[84] Bei einzelnen Reaktionen kann die UV/Vis-Spektroskopie verwendet werden, doch damit ist nur eine grobe Bestimmung von „Treffern“ möglich.^[85] Auch die IR-Thermographie ist für die qualitative Analyse verwendbar.^[86] Unlängst ist der Enantiomerenüberschuss von bestimmten Probentypen massenspektrometrisch ermittelt worden.^[87] Für die quantitative Bestimmung des *ee*-Werts hat man lange Zeit die Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) an chiral modifizierten Säulen zur Enantiomerentrennung eingesetzt. Wenn der *ee*-Wert mit Hilfe achiraler Säulen bestimmt werden könnte, dann wäre die Trennung von Enantiomeren über chirale Säulen nicht länger erforderlich. In der Tat kann bei der kombinatorischen Suche nach enantioselektiven Katalysatoren durch asymmetrische Aktivierung eine auf Circular dichroismus beruhende Methode mit einem JASCO-CD-995-Instrument (1595) mit achiralen Säulen genutzt werden.^[88] Dabei werden in einer Strömungsapparatur bei einer bestimmten Wellenlänge gleichzeitig das CD-Signal ($\Delta\epsilon$) und die Absorption (ϵ) einer Probe sowie deren Verhältnis, das als dissymmetrischer oder Anisotropiefaktor g ($= \Delta\epsilon/\epsilon$) bezeichnet wird, gemessen. Der g -Faktor wurde 1930 von Kuhn^[89] eingeführt, dann von Mason et al.^[90] 1980 verbessert und durch Salvadori et al.^[91] und Mannschreck^[92] weiterentwickelt. Der g -Faktor ist unabhängig von der Konzentration und steht in linearem Zusammenhang mit dem Enantiomerenüberschuss.^[93] Mit dieser Technik konnte der Enantiomerenüberschuss eines Produkts innerhalb einer Minute unter Verwendung von achiralen stationären Phasen ohne Trennung der enantiomeren Produkte bestimmt werden. Somit

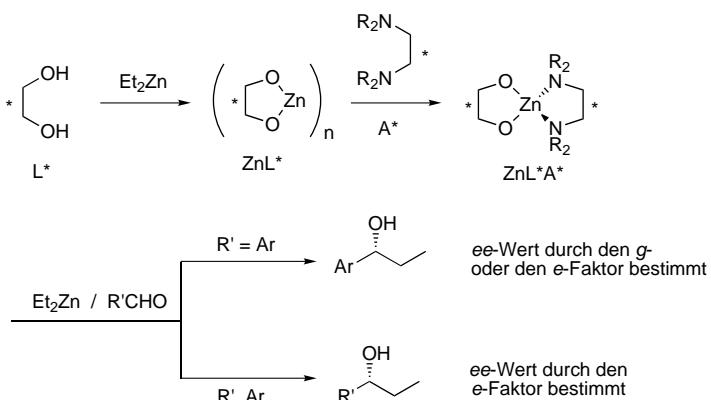
liefert die Anwendung von HPLC-CD ein „Super-Hochdurchsatz-Screening(SHTS)“-System zum Auffinden des effektivsten Katalysators durch asymmetrische Aktivierung.^[88] Chirale Katalysatoren, die durch Ligandenaustausch mit chiralen Liganden (L^1* , L^2* etc.) erhalten wurden, können durch zusätzliche Kombination mit chiralen Aktivatoren (A^1* , A^2* etc.) zu katalytisch hoch aktiven und enantioselektiv aktivierten Katalysatoren weiterentwickelt werden (Schema 23).

| ML | L^1* | A^1* | $ML^{1*}A^{1*}$ | $ML^{2*}A^{1*}$ | • • • |
|----|--------|--------|-----------------|-----------------|-------|
| | L^2* | A^2* | $ML^{1*}A^{2*}$ | $ML^{2*}A^{2*}$ | • • • |
| • | • | • | • | • | • |
| • | • | • | • | • | • |
| • | • | • | • | • | • |

Schema 23. Allgemeines Prinzip zur Herstellung einer Bibliothek asymmetrisch aktiverter Katalysatoren.

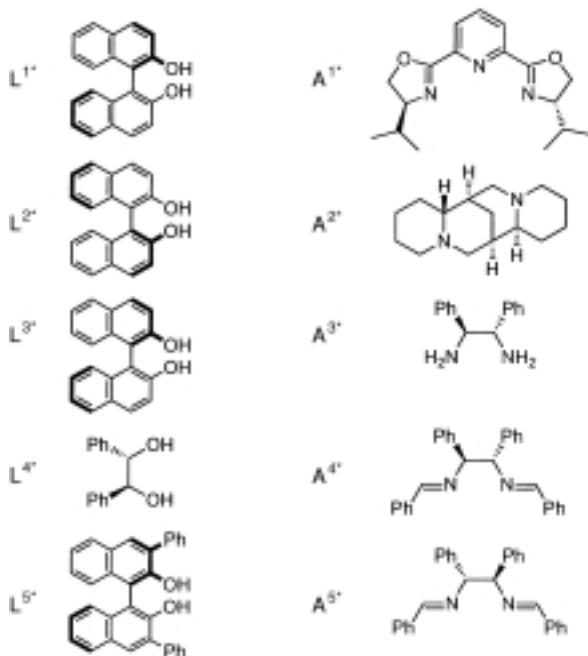
Das SHT-Screening von parallel in Lösung erhaltenen Bibliotheken aktiverter Katalysatoren mit der HPLC-CD-Technik wird am Beispiel von Diol-Zn-Katalysatoren für die Addition von Diethylzink an Aldehyde beschrieben. Die enantioselektive Addition von Diorganozinkreagentien an Aldehyde ist eine der wichtigsten und grundlegendsten Reaktionen zur Knüpfung von C-C-Bindungen unter asymmetrischer Katalyse.^[1c, 7e, 94] Seit Oguni und Omi erstmals darüber berichteten,^[95] wurden mehrere chirale Liganden, β -Aminoalkohole eingeschlossen, für diesen Reaktionstyp verwendet. Die C_2 -symmetrischen Binaphthol(BINOL)-Derivate^[96] wurden dabei allerdings wenig beachtet, trotz ihrer breiten Anwendung als chirale Liganden für B-,^[97] Al-,^[98] Ti-,^[99] Zr-,^[100] und Ln-Katalysatoren^[101] beispielsweise in enantioselektiven Aldol- und En-Reaktionen, wohl wegen ihrer geringeren katalytischen Aktivität und Enantioselektivität in der Organozinkreaktion.^[102] Erst in der zweiten Hälfte der neunziger Jahre wurden einige modifizierte BINOL-Liganden^[103] als effizient beschrieben, doch BINOL selbst ist in dieser Reaktion weniger wirksam.^[102]

Vermutlich ist die aktive Katalysatorspezies bei der Addition von Diethylzink an Aldehyde ein monomeres Zinkalkoxid; die Spaltung der höheren Aggregate könnte dann zu einer Aktivierung des gesamten Katalysatorsystems führen (Schema 24).^[14p, 104] Am effizientesten sollten BINOL-Zink-



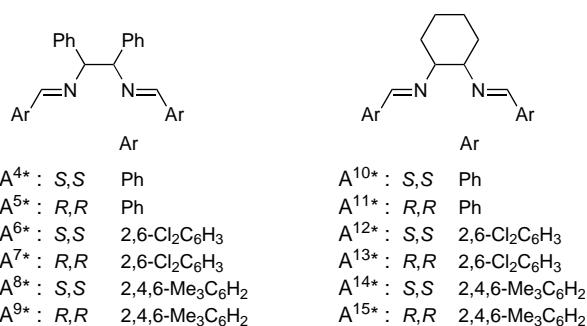
Schema 24. Asymmetrische Aktivierung von chiralen Diol-Zink-Katalysatoren durch chirale N-Liganden.

Katalysatorsysteme durch chirale Stickstoff-Donoren aktiviert werden können, da diese an das Zinkatom stark koordinativ binden. Dabei sollte – ähnlich wie beim chiralen Salen-Zink-Komplex^[105] – ein monomerer Zinkkomplex entstehen. Außerdem sollte die bimolekulare Kombination von chiralen Aktivatoren mit den Diol-Zink-Komplexen geeigneter sein als die unimolekulare Kombination. Zunächst wurde die primäre kombinatorische Bibliothek der chiralen Liganden L^{1*}-L^{5*} und Aktivatoren A^{1*}-A^{5*} untersucht. Die dabei ermittelte Leitstruktur konnte dann als Basis für die Optimierung der nächsten Generation chiraler Liganden und Aktivatoren dienen.

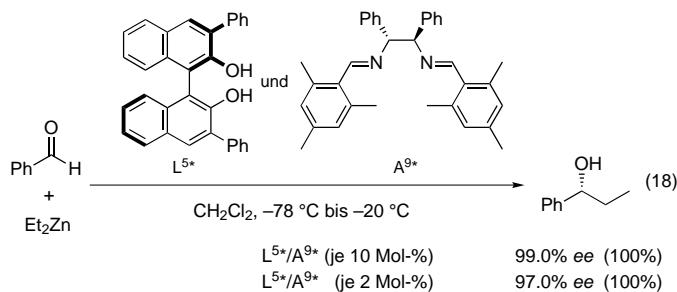
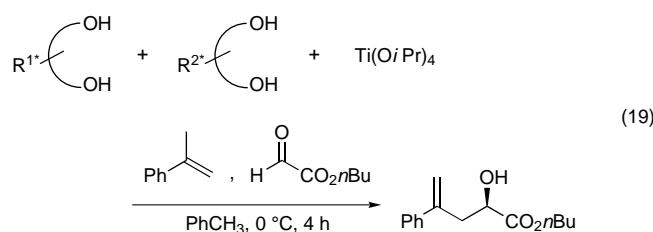


Tatsächlich wurde beim Zufalls-Screening der Kombinationen aus chiralen Liganden und Aktivatoren ein Aktivierungseffekt festgestellt. Die Enantioselektivität der Reaktion ist bei passender Kombination von Diol-Liganden und stickstoffhaltigen Aktivatoren ebenfalls erhöht. Durch Einführen sperriger Phenylgruppen an der 3- und der 3'-Position – 3,3'-Diphenyl-1,1'-bi-2-naphthol L^{5*} – kann die Aggregation von BINOLato-Zn noch besser verhindert und die Enantioselektivität weiter erhöht werden; (*S*)-1-Phenylpropanol entsteht quantitativ und mit bis zu 65 % ee.

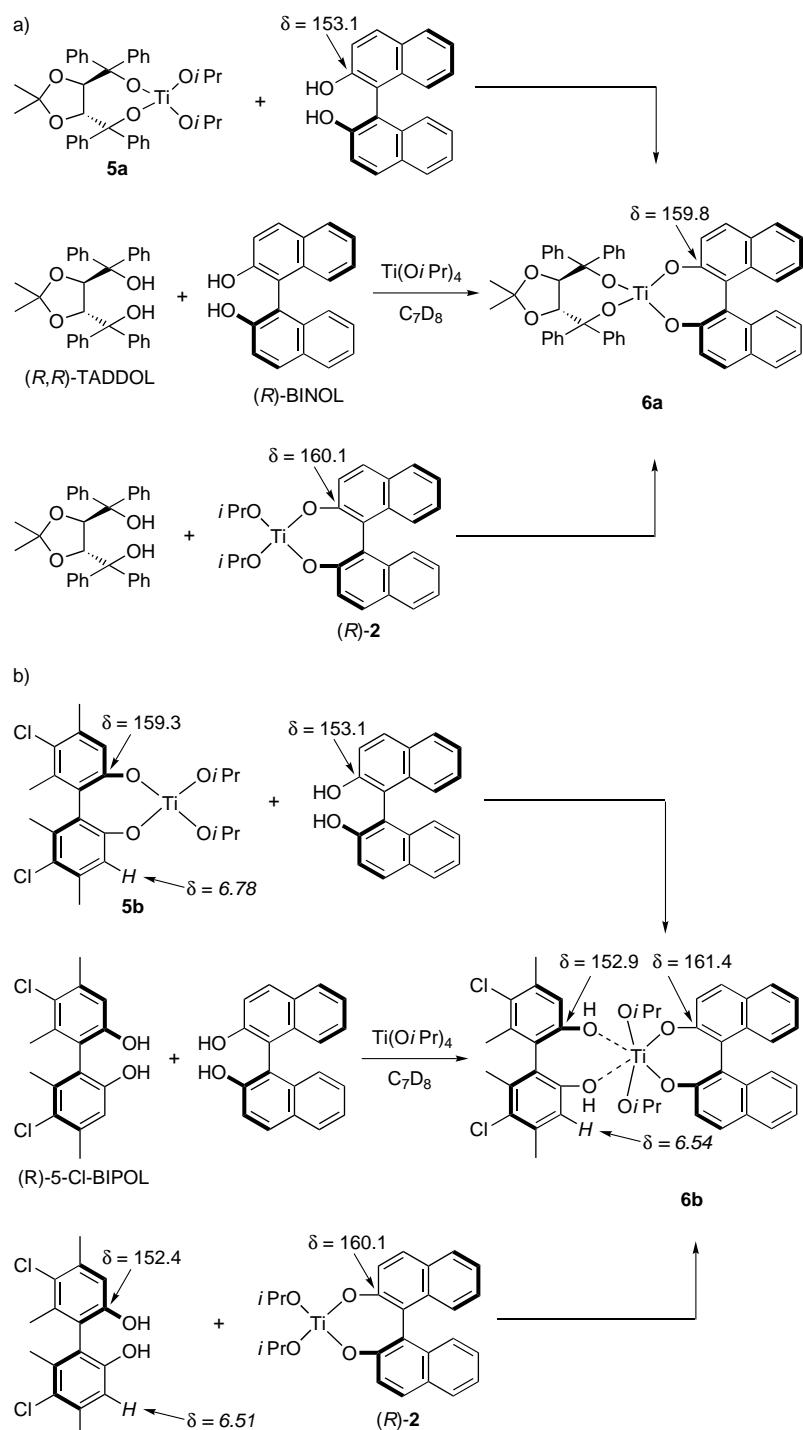
Basierend auf den gesammelten Ergebnissen der primären kombinatorischen Bibliothek stellten wir die Bibliothek der nächsten Generation von Diimin-Aktivatoren mit zwölf Mitgliedern her (A^{4*}-A^{15*}). Alle Mitglieder der Bibliothek aktivieren den L^{5*}-Zn-Komplex deutlich und liefern 1-Phenylpropanol in höheren Ausbeuten und mit höheren Enantioselektivitäten, als mit dem Liganden allein erhalten werden. Da die sterische Hinderung der chiralen Liganden entscheidend ist, erzielt der Aktivator A^{9*} die besten Ergebnisse. Die durch die beste Kombination L^{5*/A^{9*} katalysierte Reaktion kann durch Senken der Reaktionstemperatur weiter optimiert werden. (*S*)-1-Phenylpropanol wird dann}



quantitativ und mit 99 % ee erhalten [Gl. (18)]. Selbst wenn nur 2 Mol-% L^{5*/A^{9*} in der Reaktion eingesetzt werden, entsteht (*S*)-Phenylpropanol quantitativ und mit 97 % ee.}



Bei der Suche nach der besten Kombination von chiralen Liganden und Aktivatoren durch SHT-Screening kann für UV-aktive aromatische Verbindungen der Dissymmetrie- oder Anisotropiefaktor (*g*-Faktor)^[88] und für UV-inaktive aliphatische Verbindungen oder Kohlenhydrate, aber auch für UV-aktive aromatische Verbindungen die optische Rotation pro Brechungsindexeinheit oder der enantiomere Faktor (*e*-Faktor)^[106] genutzt werden.



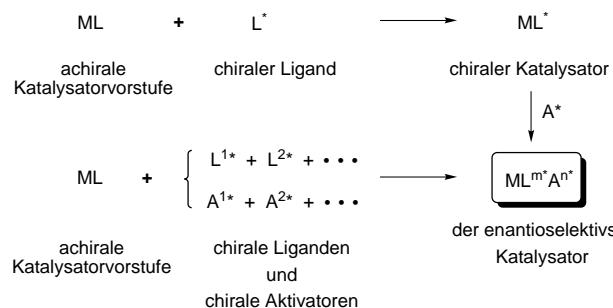
Schema 26.

10. „Smarte“ Selbstorganisation zum enantioselektivsten Katalysator

Sharpless et al. demonstrierten die Liganden-beschleunigte Katalyse^[2] mit der Bildung eines asymmetrischen Katalysators aus einer achiralen Katalysatorvorstufe durch Liganden-austausch mit einem chiralen Liganden. Möglich ist jedoch auch, dass eine achirale Katalysatorvorstufe, die mit einigen chiralen Ligandenkomponenten (L^{1*} , L^{2*} etc.) kombiniert

wird, selektiv mit einem der in einer kombinatorischen Bibliothek vorhandenen möglichen chiralen Aktivatoren (A^{1*} , A^{2*} etc.) zum katalytisch aktivsten enantioselektiv aktivierte Katalysator ($ML^{m*}A^{n*}$) zusammentrifft (Schema 25).^[76]

Die Selbstorganisation der achiralen Katalysatorvorstufe $Ti(OiPr)_4$ mit Paaren chiraler Diol-Komponenten (eine davon ist das acide (*R*)-BINOL) zu einem einzigen chiralen Titan-komplex kann nach zwei denkbaren Mustern ablaufen. In dem einen Fall sollte aus der Kombination mit einem ziemlich basischen Diol wie TADDOL^[107] im Molverhältnis 1:1:1 ein Push-Pull-Komplex resultieren; dies wurde mit der Synthese des (*R*)-BINOLato- $Ti(R,R)$ -TADDOLato-Komplexes **6a** aus (*R,R*)-TADDOLato- $Ti(OiPr)_2$ **5a** und (*R*)-BINOL oder aus (*R*)-BINOLato- $Ti(OiPr)_2$ (*R*)-**2** und (*R,R*)-TADDOL



Schema 25. Allgemeines Prinzip des Liganden-austauschs, der auf smarter Selbstorganisation basiert.

bestätigt (Schema 26a); nach azeotropem Entfernen mit Toluol konnte kein 2-Propanol mehr nachgewiesen werden. Einen anderen Reaktionsverlauf beobachtet man mit einem acideren Diol wie 5-Cl-BIPOL^[63] (Schema 26b). Hier entsteht sowohl ausgehend von (*R*)-**2**^[108] und (*R*)-5-Cl-BIPOL^[10b] als auch ausgehend von (*R*)-5-Cl-BIPOLato- $Ti(OiPr)_2$ **5b** und (*R*)-BINOL^[10b] der Komplex **6b**.

Die Bedeutung eines Mehrkomponenten-Liganden-systems für die Bildung eines hoch enantioselektiven Katalysators wurde anhand der enantioselektiven Katalyse der Carbonyl-En-Reaktion belegt [Gl. (19)]. Der Katalysator wurde durch Mischen der achiralen Katalysatorvorstufe $Ti(OiPr)_4$ mit einer Kombination aus BINOL und verschiedenen chiralen Diolen, wie TADDOL und 5-Cl-BIPOL, in einem Molverhältnis von 1:1:1 (10 Mol-% bezogen auf Alken und Glyoxylat) in Toluol hergestellt; die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Die Kombination von (*R*)-TADDOL mit (*R*)-BINOL bewirkte nicht nur eine hohe Enantioselektivität (91.0 % ee, *R*), sondern machte die Reaktion überhaupt erst möglich (vgl. Nr. 2 und 1). Bei Verwendung von (*R*)-BIPOL in Kombination mit (*R*)-BINOL verlief die Reaktion sehr glatt und lieferte das Carbon-

Table 7. Asymmetrische Katalyse durch das Zusammenwirken mehrerer Liganden in Reaktion (19).

| Nr. | R ^{1*} (OH) ₂ | R ^{2*} (OH) ₂ | Ausbeute [%] | ee [%] |
|-----|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------|--------|
| 1 | | | 50 | 91 |
| 2 | | - | 0 | - |
| 3 | | | 66 | 97 |
| 4 | | - | 13 | 75 |
| 5 | | - | 20 | 95 |

yl-En-Produkt sowohl in der größten Ausbeute als auch mit der höchsten Enantioselektivität (Nr. 3), während die Verwendung nur eines der beiden Diole deutlich niedrigere Enantiomerenüberschüsse und chemische Ausbeuten zur Folge hat ((R)-**5b**, Nr. 4, (R)-**2**, Nr. 5).

Hill und Zhang beschrieben eine elegante Studie, nach der smarte Selbstorganisation zur Bildung eines achiralen „unvergänglichen“ Katalysators führte.^[109] Wir haben über eine asymmetrische Katalyse durch smarte Selbstorganisation zum enantioselektivsten chiralen Katalysator mit Hilfe eines Mehrkomponenten-Ligandensystems berichtet. Somit kann die beschriebene Arbeit als chirale Entwicklung ausgehend von den Studien von Hill und Zhang über einen achiralen Katalysator bezeichnet werden.

11. Ausblick

Die molekulare Chiralität (Händigkeit) ist ein zentrales Prinzip in der Natur, das auch in Naturwissenschaft und Technik eine Schlüsselrolle spielt. Unter den Ansätzen zur Herstellung optisch aktiver Moleküle ist die asymmetrische Katalyse organischer Reaktionen die effizienteste Methode. Kandidaten für solche enantioselektiven Katalysatoren sind Metallkomplexe, die chirale und nichtracemische, oft enantiomerenreine organische Liganden tragen. Das Optimieren der Katalysatoren, um die perfekt zueinander passende Kombination von chiralem Ligand, Metallion, Substrat und

chiralem Aktivator zu bekommen, ist deshalb der Schlüssel zur maximalen chiralen Disseminierung. Um die maximale chirale Disseminierung zu erreichen, können durch Einsatz chiraler Aktivatoren katalytische Systeme geschaffen werden, die eine exakte Erkennung von enantiotopen Atomen, Gruppen oder Seiten in prochiralen Substraten ermöglichen. Nach Kagan dürfen die modernen Methoden der kombinatorischen Chemie und das Screening mit hohem Durchsatz beim Auffinden neuer Katalysatoren oder der besten Katalysatoren für asymmetrische Reaktionen nicht mehr unbeachtet bleiben.^[110]

Die asymmetrische Aktivierung (Schema 1) ist eine allgemeine und effektive Strategie für die asymmetrische Katalyse, wobei selbst racemische oder chiral flexible Liganden ohne optische Trennung eingesetzt werden können. Als chirale Aktivatoren können nicht nur chirale organische Moleküle fungieren, sondern auch chirale Metallkomplexe. Die asymmetrische Aktivierung wird weiterhin als eine neue chirale Dotiertechnik bei flüssigkristallinen Materialien eingesetzt werden. Außerdem könnte eine chirale Kommandooberfläche an der Grenzfläche zwischen flüssigkristallinen und festen Phasen gebildet werden. Die asymmetrische Aktivierung sollte auch auf die Festkörper- oder Clusterchemie ausgedehnt werden können. Beispielsweise kann die spontane Kristallisation (spontane Enantiomerentrennung) einer racemischen Mischung durch Impfen mit dem Kristall eines Enantiomers gefördert werden. Dies könnte auch mit einem anderen enantiomerenreinen Molekül als Keim durchgeführt werden, das die gleiche oder eine ähnliche Kristallstruktur aufweist. Des Weiteren wird die asymmetrische Aktivierung bei molekularbiologischen Prozessen effektiv genutzt werden können. So könnten externe chirale Moleküle Signaltransduktionsprozesse^[111] durch Assoziation mit einem Ligand/Rezeptor-Komplex beschleunigen.^[112] Beispielsweise wurden in diesem Modellsystem aus Mutanten des menschlichen Wachstumshormons (hGH) und des hGH-Rezeptors achirale Indolanaloga als exogene kleine Moleküle verwendet, um die Wachstums-hormon-vermittelte Signalübertragung zu induzieren.

Wir danken den Professoren Ryoji Noyori und Takeshi Ohkuma von der Nagoya University für ihre großzügige Mitwirkung bei den Arbeiten zur BINAP-Ru-katalysierten Hydrierung sowie unseren früheren und derzeitigen Studenten und Mitarbeitern, die in den Literaturangaben genannt sind, darunter besonders Dr. Satoru Matsukawa, heute als Forschungsassistent bei Professor Tsuneo Imamoto an der Chiba University, und Dr. Yukihiro Motoyama, heute als Forschungsassistent bei Professor Hisao Nishiyama an der Toyohashi University of Technology & Science, für ihre Beiträge im frühesten Stadium unserer Forschungen zur asymmetrischen Aktivierung.

Eingegangen am 17. August 1999 [A 357]
Übersetzt von Dr. Margit Knauer, Bensheim

[1] a) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 1–3, Springer, Berlin, 1999; b) R. E. Gawley, J.

- Aube, *Principles of Asymmetric Synthesis*, Pergamon, London, **1996**; c) *Advances in Catalytic Processes, Vol. 1* (Hrsg.: M. P. Doyle), JAI, London, **1995**; d) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; e) H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis*, VCH, Weinheim, **1993**; f) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**; g) H. B. Kagan, *Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 8*, Pergamon, Oxford, **1992**; h) *Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: B. Bosnich), Martinus Nijhoff, Dordrecht, **1986**.
- [2] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059–1070.
- [3] a) H.-U. Blaser, M. Müller, *Enantioselective Catalysis by Chiral Solids: Approaches and Results in Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals II* (Hrsg.: M. Guisnet, J. Barrault, C. Bouchoule, D. Duprez, G. Perot, M. Maurel, C. Montassier), Elsevier, Amsterdam, **1991**; b) H.-U. Blaser, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 843–866; c) M. Garland, H.-U. Blaser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7048–7050; d) J. L. Margitfalvi, P. Marti, A. Baiker, L. Botz, O. Sticher, *Catal. Lett.* **1990**, *6*, 281–288.
- [4] a) A. Pfaltz, T. Heinz, *Top. Catal.* **1997**, *4*, 229–239; b) M. Schurch, T. Heinz, R. Aeschimann, T. Mallat, A. Pfaltz, A. Baiker, *J. Catal.* **1998**, *173*, 187–195.
- [5] a) S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, Y. Fujii, *Nature* **1956**, *178*, 323–324; b) A. Akamatsu, Y. Izumi, S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, *35*, 1706–1711; c) Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, *36*, 21–25; d) Y. Izumi, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 956–966; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 871–881; e) A. Tai, T. Kikukawa, T. Sugimura, Y. Inoue, S. Abe, T. Osawa, T. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2473–2477; f) T. Sugimura, *Catal. Surf. Jpn.* **1999**, *3*, 37–42.
- [6] Übersichten: a) R. D. Rieke, *Top. Curr. Chem.* **1975**, *59*, 1–31; b) E. Erdik, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2203–2212; c) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188; d) M. Nakamura, E. Nakamura, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1998**, *56*, 632–644; siehe auch: e) K. Takai, T. Kakiuchi, K. Uchimoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668–2670; K. Takai, T. Kakiuchi, K. Uchimoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2671–2673.
- [7] Ausgezeichnete Übersichten: a) C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088–3127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2923–2959; b) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jimenez, J. C. Palacios, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2997–3017; c) H. B. Kagan, C. Girard, D. Guillaneux, D. Rainford, O. Samuel, S. Y. Zhang, S. H. Zhao, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 345–352; d) C. Bolm in *Advanced Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: G. R. Stephenson), Blackie Academic, New York, **1996**, S. 9–26; e) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49–69.
- [8] a) N. W. Alcock, J. M. Brown, P. J. Maddox, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1532–1534; b) J. M. Brown, P. J. Maddox, *Chirality* **1991**, *3*, 345–354; c) K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 789–790; siehe auch: K. Maruoka, T. Itoh, T. Shirasaki, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 310–312.
- [9] a) J. W. Faller, J. Parr, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 804–805; b) J. W. Faller, M. R. Mazzieri, J. T. Nguyen, J. Parr, M. Tokunaga, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1463–1469; c) J. W. Faller, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7359–7362; d) J. W. Faller, D. W. I. Sams, X. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1217–1218; e) J. W. Faller, X. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3449–3452; f) R. Sablong, J. A. Osborn, J. W. Faller, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *527*, 65–70.
- [10] a) S. Matsukawa, K. Mikami, *Enantiomer* **1996**, *1*, 69–73; b) K. Mikami, S. Matsukawa, *Nature* **1997**, *385*, 613–615; c) S. Matsukawa, K. Mikami, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 815–816; d) T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1086–1087.
- [11] a) T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675–2676; b) T. Ohkuma, H. Ooka, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417–10418; c) T. Ohkuma, H. Ooka, M. Yamakawa, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4872–4873; d) T. Ohkuma, H. Ikehira, T. Ikariya, R. Noyori, *Synlett* **1997**, 467–468; e) H. Doucet, T. Ohkuma, K. Murata, T. Yokozawa, M. Kozawa, E. Katayama, A. F. England, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1792–1796; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1703–1707.
- [12] a) D. Guillaneux, S. H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430–9439; b) C. Puchot, O. Samuel, E. Duñach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353–2357.
- [13] a) M. Terada, K. Mikami, T. Nakai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1623–1624; b) K. Mikami, M. Terada, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5671–5680; c) M. Terada, K. Mikami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 833–834; d) K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *222*, 71–75.
- [14] Präzedenzbeispiele zum negativen nichtlinearen Effekt [(-)-NLE] finden sich in Lit. [12], [13], [16], [17], [19–29] sowie in: Ti: a) N. Iwasawa, Y. Hayashi, H. Sakurai, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1989**, 1581–1584; b) M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1364–1365; M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 3135–3140; c) N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529–4533; N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7624–7626; d) D. Seebach, R. Dahinden, R. E. Marti, A. K. Beck, D. A. Plattner, F. N. M. Kuhnle, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1788–1799; D. Seebach, R. E. Marti, T. Hintermann, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1710–1740; e) D. Kitamoto, H. Imma, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1861–1864; f) P. Bedeschi, S. Casolari, A. L. Costa, E. Tagliavini, A. Umani-Ronchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7897–7900; g) D. R. Gauthier, Jr., E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2521–2523; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2363–2365; Zr: h) B. W. McCleland, W. A. Nugent, M. G. Finn, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6656–6666; Ni: i) A. H. M. de Vries, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4479–4491; j) U. Nagel, H. G. Nedden, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 535–542; Cu: k) B. E. Rossiter, G. Miao, N. M. Swingle, M. Eguchi, A. E. Hernández, R. G. Patterson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 231–234; B. E. Rossiter, M. Eguchi, G. Miao, N. M. Swingle, A. E. Hernandez, D. Vickers, E. Fluckiger, R. G. Patterson, K. V. Reddy, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 965–986; l) G. van Koten, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1455–1462; m) Q.-L. Zhou, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4467–4478; n) C. Zondervan, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1895–1898; Zn: o) C. Bolm, G. Schlingloff, K. Harms, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1191–1203; p) C. Bolm, J. Müller, G. Schlingloff, M. Zehnder, M. Neuburger, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 182–183; C. Bolm, J. Müller, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4355–4362; q) K. Fitzpatrick, R. Hulst, R. M. Kellogg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1861–1864; r) T. Wirth, K. J. Kulicke, G. Fragale, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1957–1966; s) M. Shimizu, Y. Ukaji, K. Inomata, *Chem. Lett.* **1996**, 455–456; t) J. Kang, J. B. Kim, J. W. Kim, D. Lee, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 189–194; u) E. Rijnberg, N. J. Hovestad, A. W. Kleij, J. T. B. H. Jastrzebski, J. Boersma, M. D. Janssen, A. L. Spek, G. van Koten, *Organometallics* **1997**, *16*, 2847–2857; v) P. I. Dosa, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 445–446; w) Y.-J. Cherng, J.-M. Fang, T.-J. Lu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3207–3212; Ln: x) D. A. Evans, S. G. Nelson, M. R. Gagne, A. R. Muci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800–9801; y) H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 851–854; z) S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Araki, I. Hachiya, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6325–6328; S. Kobayashi, H. Ishitani, I. Hachiya, M. Araki, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11623–11636; aa) M. Bougauchi, S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2329–2330; ab) V. K. Aggarwal, A. Mereu, G. J. Tarver, R. McCague, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7183–7189; Os: ac) S. Y. Zhang, C. Girard, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2637–2640; Li: ad) M. J. Sodergren, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10760–10761; B: ae) P. Simpson, D. Tschaen, T. R. Verhoeven, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1705–1714; A. O. King, E. G. Corley, R. K. Anderson, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, Y. B. Xiang, M. Belley, Y. Leblanc, M. Labelle, P. Prasit, R. J. Zamboni, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3731–3735; I. Shinkai, A. O. King, R. D. Larsen, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1551–1556; M. Zhao, A. O. King, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2641–2644; af) C. Girard, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1881–1884; C. Girard, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3851–3854; Al: ag) G. Naraku, K. Hori, Y. N. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8231–8232; Prolin: ah) C. Agami, C. Puchot, *J. Mol. Catal.* **1986**, *38*, 341–343; C. Agami, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 499–507.

- [15] Chiralitätsverstärkung wurde bei chiroptischen Methoden verwendet: E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, Kap. 13, S. 1057–1059.
- [16] N. Oguni, Y. Matsuda, T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7877–7877.
- [17] a) M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028–4036; b) M. Kitamura, S. Suga, M. Niwa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832–4842; c) M. Kitamura, M. Yamakawa, H. Oka, S. Suga, R. Noyori, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1173–1181; d) M. Kitamura, S. Suga, H. Oka, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800–9809; e) M. Kitamura, H. Oka, R. Noyori, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3605–3614.
- [18] Übersichten: a) K. Mikami, T. Nakai in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 543–569; b) K. Mikami, M. Terada in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 1143–1174; c) K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021–1050; d) B. B. Snider in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 527–561; e) K. Mikami, M. Terada, M. Shimizu, T. Nakai, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1990**, *48*, 292–303.
- [19] C. Bolm, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 701–704; C. Bolm, M. Ewald, M. Felder, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1205–1215; C. Bolm, M. Felder, J. Müller, *Synlett* **1992**, 439–441.
- [20] S. Kanemasa, Y. Oderaooshi, S. Sakaguchi, H. Yamamoto, J. Tanaka, E. Wada, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3074–3088.
- [21] Diels-Alder: a) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460–6461; b) D. A. Evans, J. A. Murry, P. von Matt, R. D. Norcross, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 864–866; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 798–800; Aldol: c) D. A. Evans, J. A. Murry, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814–5815; d) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, C. S. Burgey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893–7894; e) D. A. Evans, C. S. Burgey, M. C. Kozlowski, S. W. Tregay, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 686–699; Hetero-Diels-Alder: f) D. A. Evans, E. J. Olhava, J. S. Johnson, J. M. Janey, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3554–3557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3372–3375; g) D. A. Evans, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4895–4896; En: h) D. A. Evans, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkovsky, S. W. Tregay, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824–5825; Michael: i) D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1994–1995.
- [22] D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669–685; siehe auch: D. A. Evans, T. Lectka, S. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7027–7030.
- [23] J.-M. Brunel, T. O. Luukas, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1941–1946.
- [24] a) K. Tanaka, J. Matsui, Y. Kawabata, H. Suzuki, A. Watanabe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1632–1634; b) K. Tanaka, J. Matsui, H. Suzuki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 153–157.
- [25] K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812–2820.
- [26] a) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, M. C. Grier, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543–6544; b) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363–2364.
- [27] Die lineare Beziehung als Sonde für den stereobestimmenden Schritt: a) B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1383–1385; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1321–1323; b) T. Schwenkreis, A. Berkessel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4785–4788; c) M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Bard, M. R. Gagne, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10241–10254; d) C. Bolm, F. Bienewald, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2883–2885; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2640–2642; e) D. J. Ramon, G. Guillena, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 875–894; f) M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hirama, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3520–3530; g) S. E. Denmark, B. L. Christenson, S. P. O'Connor, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2219–2222; h) P. I. Dosa, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444–445; i) M. Mori, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6233–6236; j) C. Guo, J. Qiu, X. Zhang, D. Verdugo, M. L. Larter, R. Christie, P. Kenney, P. J. Walsh, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4145–4158; k) D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5651–5666; l) S. Pritchett, D. H. Woodmansee, P. Gantzel, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6423–6424; m) A. Ford, S. Woodward, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 347–349; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 335–336; n) K. B. Simonsen, P. Bayon, R. G. Hazell, K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3845–3853; o) D. A. Evans, J. S. Johnson, C. S. Burgey, K. R. Campos, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2879–2882.
- [28] a) K. B. Hansen, J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924–10925; b) R. G. Konsler, J. Karl, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10780–10781.
- [29] S. E. Denmark, X. Su, Y. Nishigaiichi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12990–12991.
- [30] a) D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12934–12939; b) D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13349–13353; c) D. G. Blackmond, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 402–411.
- [31] Ausführliche Übersichten: a) W. A. Bonner, *Top Stereochem.* **1988**, *18*, 1–96; b) M. Calvin, *Chemical Evolution*, Oxford University Press, Oxford, **1969**, S. 149–152; c) P. Decker in *Origins of Optical Activity in Nature* (Hrsg.: D. C. Walker), Elsevier, New York, **1977**, S. 109–124.
- [32] a) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jimenez, J. C. Palacios, L. D. Barron, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2391–2404; b) S. F. Mason, G. E. Tranter, *Chem. Phys. Lett.* **1983**, *94*, 34–37; c) S. F. Mason, G. E. Tranter, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 117–119.
- [33] Die selektive Adsorption eines Enantiomers an Quarz wurde beschrieben: P. R. Kavasmaneck, W. A. Bonner, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 44–50; für die durch Quarz beschleunigte hoch enantioselektive Synthese einer chiralen organischen Verbindung siehe: K. Soai, S. Osanai, K. Kadowaki, S. Yonekubo, T. Shibata, I. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11235–11236.
- [34] Interessant ist, dass in der Natur die L-kristalline Form von Quarz mit 50,69 % leicht begünstigt ist: S. F. Mason, *Int. Rev. Phys. Chem.* **1983**, 217–241.
- [35] a) Übersichten: O. Buchardt, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 222–228; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 179–185; H. Rau, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 535–547; b) N. P. M. Huck, W. F. Jager, B. de Lange, B. L. Feringa, *Science* **1996**, *273*, 1686–1688; J. Bailey, A. Chrysostomou, J. H. Hough, T. M. Gledhill, A. McCall, S. Clark, F. Menard, M. Tamura, *Science* **1998**, *281*, 672–674.
- [36] Der Bericht über einen solchen Effekt (G. Zadel, C. Eisenbraun, G.-J. Wolff, E. Breitmaier, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 460–462; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 454–456) musste später widerrufen werden (E. Breitmaier, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1529; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1461). Siehe auch: B. L. Feringa, R. M. Kellogg, R. Hulst, C. Zondervan, W. H. Kruizinga, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1527–1528; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1458–1459; G. Kaupp, T. Marquardt, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1528–1530; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1459–1461.
- [37] L. Pasteur, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1848**, *26*, 535.
- [38] E. Havinga, *Biochim. Biophys. Acta* **1954**, *13*, 171–174. Die in dieser Arbeit beschriebenen Experimente wurden zum größten Teil 1938–1939 im Labor für Organische Chemie der Universität Utrecht durchgeführt (Direktor: Prof. Dr. F. Kogl), einige später im Labor für Veterinärbiologie dieser Universität (Direktor: Prof. Dr. L. Seeckes) und im Labor für Organische Chemie der Universität Leyden.
- [39] Übersichten zur dynamischen kinetischen Enantiomerentrennung: a) R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36–56; b) R. S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475–1490.
- [40] Zur spontanen Enantiomerentrennung in Kristallen siehe: a) J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Wiley, New York, **1981**; b) I. Kuzmenko, I. Weissbuch, E. Gurovich, L. Leiserowitz, M. Lahav, *Chirality* **1998**, *10*, 415–424; c) I. Weissbuch, M. Berfeld, W. Bouwman, K. Kjaer, J. Als-Nielsen, M. Lahav, L. Leiserowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 933–942; zur Chiralitätsverstärkung durch Kristallisation mit chiralen Additiven siehe: d) L. Addadi, Z. B. Yellin, I. Weissbuch, J. van Mil, L. J. W. Shimon, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 476–496; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 466–485.
- [41] a) H. Takahashi, R. Tamura, T. Ushio, Y. Nakajima, K. Hirotsu, *Chirality* **1998**, *10*, 705–710; b) T. Ushio, R. Tamura, H. Takahashi, N. Azuma, K. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2544–2546; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2372–2374.

- [42] a) C. J. Echardt, N. M. Peachy, D. R. Swanson, J. M. Takacs, M. A. Khan, X. Gong, J.-H. Kim, J. Wang, R. A. Uphaus, *Nature* **1993**, 362, 614–616; b) P. Nassoy, M. Goldmann, O. Bouloussa, F. Rondelez, *Phys. Rev. Lett.* **1995**, 75, 457–460; c) H. Mohwald, A. Dietrich, C. Bohm, G. Brezenski, *Mol. Membr. Biol.* **1995**, 12, 29–38; d) E. M. Landau, S. G. Wolf, M. Levanon, L. Leiserowitz, M. Lahav, J. Sagiv, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1436–1445.
- [43] F. Stevens, D. J. Dyer, D. M. Walba, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 955–957; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 900–901; S. De Feyter, A. Gesquière, P. C. M. Grim, F. C. De Schryver, S. Valiyaveettil, C. Meiners, M. Sieffert, K. Müllen, *Langmuir* **1999**, 15, 2817; S. De Feyter, P. C. M. Grim, M. Rücker, P. Vanoppen, C. Meiners, M. Sieffert, S. Valiyaveettil, K. Müllen, F. C. De Schryver, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1281–1284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1223–1226.
- [44] Y. Takanishi, H. Takezoe, Y. Suzuki, I. Kobayashi, T. Yajima, M. Terada, K. Mikami, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2502–2504; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2354–2357.
- [45] H. Wynberg, *Chimia* **1989**, 43, 150–152; H. Wynberg, *J. Macromol. Sci. Chem. A* **1989**, 26, 1033–1041; C. Bolm, F. Bienewald, A. Seger, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1767–1769; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1657–1659.
- [46] F. C. Frank, *Biochim. Biophys. Acta* **1953**, 11, 459–463.
- [47] V. I. Goldanskii, V. V. Kuz'min, *Z. Phys. Chem. Leipzig* **1988**, 269, 216.
- [48] A. H. Alberts, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7265–7266; A. H. Alberts, H. Wynberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 453–454;
- [49] H. Danda, H. Nishikawa, K. Otaka, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6740–6741; siehe auch: Y. Shvo, M. Gal, Y. Becker, A. Elgavi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 911–924.
- [50] L. ShengJian, J. Yaozhong, M. Aiqiao, Y. Guishu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 885–886.
- [51] K. Soai, S. Niwa, H. Hori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 982–983.
- [52] a) K. Soai, T. Hayase, C. Shimada, K. Isobe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 789–792; b) K. Soai, T. Hayase, K. Takai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 637–638; c) K. Soai, Y. Inoue, T. Takahashi, T. Shibata, *Tetrahedron* **1996**, 52, 13355–13362; d) T. Shibata, H. Morioka, S. Tanji, T. Hayase, Y. Kodaka, K. Soai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8783–8786.
- [53] a) T. Shibata, K. Choji, H. Morioka, T. Hayase, K. Soai, *Chem. Commun.* **1996**, 751–752; b) T. Shibata, K. Choji, T. Hayase, Y. Aizu, K. Soai, *Chem. Commun.* **1996**, 1235–1236.
- [54] a) K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, 378, 767–768; b) T. Shibata, H. Morioka, T. Hayase, K. Choji, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 471–472; c) T. Shibata, T. Hayase, J. Yamamoto, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1717–1719; d) T. Shibata, S. Yonekubo, K. Soai, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 749–751; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 659–661.
- [55] T. Shibata, T. Takahashi, T. Konishi, K. Soai, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2560–2562; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2458–2460.
- [56] a) T. Shibata, J. Yamamoto, N. Matsumoto, S. Yonekubo, S. Osanai, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12157–12158; b) T. Shibata, S. Yonekubo, K. Soai, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 746–748; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 659–661.
- [57] Kürzlich erschien eine ausgezeichnete Übersicht zum Thema achirale Additive als Gift zum Abfangen einer unerwünschten Katalysatorspezies und/oder zur Desoligomerisierung weniger aktiver Katalysatoren: E. M. Vogl, H. Groger, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1671–1680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1570–1577.
- [58] Übersichten: a) H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 597–618; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 556–577; b) B. B. Snider in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1–27; Lit. [18c].
- [59] Übersichten: a) B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 12–26; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 31–45; b) Y. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 243–249; c) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 503–517; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 489–503; d) W. R. Roush in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1–53; e) J. A. Marshall, *Chemtracts: Org. Chem.* **1992**, 5, 75–98; f) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207–2293.
- [60] S. Matsukawa, K. Mikami, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2571–2574. Murahashi et al. berichteten über die Verwendung eines BINOL-Ti/Naphthoxid-Katalysators bei der Reaktion mit Nitronen: T. Kawakami, K. Harada, I. Imada, S. Murahashi, *Abstr. Pap. Annual Meeting of the Chemical Society of Japan (Kyoto)* **1995**, Nr. 2H105.
- [61] K. Mikami, T. Korenaga, Y. Matsumoto, M. Ueki, M. Terada, S. Matsukawa, *Pure Appl. Chem.*, im Druck (19th IUPAC Meeting on Organometallic Chemistry).
- [62] T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1086–1087.
- [63] TolBINAP = 2,2'-Bis(di-*para*-tolylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl: a) H. Takaya, K. Mashima, K. Koyano, M. Yagi, H. Kumobayashi, T. Taketomi, S. Akutagawa, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 629–635; b) M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Org. Synth.* **1992**, 71, 1–13.
- [64] DM-BINAP = XylylBINAP = 2,2'-Bis(di-3,5-xylylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl: a) K. Mashima, Y. Matsumura, K. Kusano, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 609–610; b) T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Doucet, T. Pham, M. Kozawa, K. Murata, E. Katayama, T. Yokozawa, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13529–13530.
- [65] a) P. Mangeney, T. Tejero, A. Alexakis, F. Grosjean, J. Normant, *Synthesis* **1988**, 255–257; b) S. Pikul, E. J. Corey, *Org. Synth.* **1992**, 71, 22–29.
- [66] Übersicht zur passenden und nichtpassenden Paarung bei der doppelt asymmetrischen Synthese: S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1–31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1–30.
- [67] Mono- oder Dihydride wurden als aktive Spezies vorgeschlagen: a) R. L. Chowdhury, J.-E. Bäckvall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1063–1064; b) K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 297–300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 285–288; c) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97–102.
- [68] J. Halpern in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, S. 41–69.
- [69] K. Mikami, T. Korenaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3854–3857; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3707–3710.
- [70] In diesem Abschnitt befassen wir uns mit Gleichgewichtsphänomeren zwischen Enantiomeren Formen im Hinblick auf die Chiralität flexibler Liganden und nicht auf die metallzentrierte Chiralität, bei der die Pfeiffer-Effekte wirksam sind. K. M. dankt Professor Jay Siegel für seine nützlichen Kommentare zu den Pfeiffer-Effekten während der Bürgenstock-Tagung 2000; P. Pfeiffer, K. Quehl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, 64, 2667–2671. Ein cleverer Einsatz von DNA als Störagens wurde beschrieben: B. Norden, F. Tjerneld, *FEBS Lett.* **1976**, 67, 368–370.
- [71] Ausgezeichnete Übersichten zur Atropisomerie: a) M. Oki, *Top. Stereochem.* **1983**, 14, 1–81; b) M. Oki, *The Chemistry of Rotational Isomers*, Springer, New York, **1993**; c) E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York, **1962**, Kap. 6, S. 156–179; d) E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, Kap. 14, S. 1142–1190.
- [72] a) A. Uehara, J. C. Bailar, Jr., *J. Organomet. Chem.* **1982**, 239, 1–10 (diese Autoren schlugen als Namen für 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-biphenyl **4a** BPBP vor, konnten aber nur das Monophosphan synthetisieren); Verwendung des Monophosphans als Ligand: b) M. A. Bennett, S. K. Bhargava, K. D. Griffiths, G. B. Robertson, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 261–262; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 260–261; c) O. Desponds, M. Schlosser, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 507, 257–261; d) O. Desponds, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 47–48; e) D. W. Allen, I. T. Millar, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2406–2408; f) T. Costa, H. Schmidbaur, *Chem. Ber.* **1982**, 115, 1367–1373; siehe auch die 6,6'-substituierten Analoga: BIPHEMP (2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl); g) G. Svensson, J. Albertsson, T. Frejd, T. Klingstedt, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1986**, 42, 1324–1327; R. Schmid, M. Cereghetti, B. Heiser, P. Schonholzer, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 897–929; BICHEPs (2,2'-Bis(dicyclohexylphosphanyl)-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl); h) T. Chiba, A. Miyashita, H. Nohira, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4745–4748; MeO-BIPHEP (2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-

- 6,6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl): i) R. Schmid, J. Foricher, M. Cereghetti, P. Schönholzer, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 370–389; R. Schmid, E. A. Broger, M. Cereghetti, Y. Crameri, J. Foricher, M. Lalonde, R. K. Müller, M. Scalone, G. Schoettel, U. Zutter, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 131–138; G. Trabesinger, A. Albinati, N. Feiken, R. W. Kunz, P. S. Pregosin, M. Tschoerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6315–6323; (2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-6,6'-difluor-1,1'-biphenyl): j) H. Jendralla, C.-H. Li, E. Paulus, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1297–1320.
- [73] K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, T. Ohkuma, T. Pham, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 517–519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 495–497.
- [74] H. Brunner, B. Hammer, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 305–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 312–313.
- [75] Zu Chiralitätszentren in Metallkomplexen siehe folgende Übersichten: a) H. Brunner, *Adv. Organomet. Chem.* **1980**, *18*, 151–206; b) A. von Zelewsky, *Stereochemistry of Coordination Compounds*, Wiley, New York, **1996**; c) U. Knof, A. von Zelewsky, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 312–333; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 302–322.
- [76] K. Mikami, S. Matsukawa, T. Volk, M. Terada, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2936–2939; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2768–2771.
- [77] M. Chavarot, J. J. Byrne, P. Y. Chavant, J. Pardillo-Guindet, Y. Vallee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3889–3894.
- [78] a) T. Hamada, T. Fukuda, H. Imanishi, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 515–530; b) Y. Noguchi, R. Irie, T. Fukuda, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4533–4536; c) Y. N. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4325–4328; d) R. Irie, T. Hashihayata, T. Katsuki, M. Akita, Y. Moro-oka, *Chem. Lett.* **1998**, 1041–1042.
- [79] K. Miura, T. Katsuki, *Synlett* **1999**, 783–785.
- [80] Übersichten: a) Y. Okamoto, T. Nakano, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 349–372; b) H.-H. Brintzinger, D. Fischer, R. Mülhaupt, B. Rieger, R. M. Waymouth, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1255–1283; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1143–1170; c) A. H. Hoveyda, J. P. Morken, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1378–1401; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1262–1284; d) K. Mikami, M. Terada, A. Osawa, *Kobunshi/High Polym. Jpn.* **1997**, *46*, 72–76.
- [81] M. Ringwald, R. Stürmer, H.-H. Brintzinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1524–1527.
- [82] Themenhefte zu kombinatorischen Bibliotheken: a) *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*(3); b) *Chem. Eng. News* **1996**, *74*(4); Übersichten: c) F. Balkenhol, C. B. Hunnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2437–2476; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337; d) C. Gennari, H. P. Nestler, U. Piarulli, B. Salom, *Liebigs Ann.* **1997**, 637–647; e) *Combinatorial Chemistry: Synthesis and Application* (Hrsg.: S. R. Wilson, A. W. Czarink), Wiley, New York, **1997**; f) *Combinatorial Chemistry: Synthesis, Analysis, Screening* (Hrsg.: G. Jung), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [83] *High Throughput Screening* (Hrsg.: J. P. Devlin), Marcel Dekker, New York, **1997**.
- [84] a) K. Burgess, H.-J. Lim, A. M. Porte, G. A. Sulikowski, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 192–194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 220–222; A. M. Porte, J. Reibenspies, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9180–9187; b) B. M. Cole, K. D. Shimizu, C. A. Krueger, J. P. A. Harrity, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1776–1779; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1668–1671; K. D. Shimizu, B. M. Cole, C. A. Krueger, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1781–1785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1703–1707; c) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902; M. B. Francis, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 987–991; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 937–941; d) G. Liu, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7712–7713.
- [85] a) M. T. Reetz, A. Zonta, K. Schimossek, K. Liebeton, K.-E. Jaeger, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2961–2963; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2830–2832; b) G. Klein, J.-L. Raymond, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 400–406.
- [86] In der homogenen Katalyse: M. T. Reetz, M. H. Becker, K. M. Kuhling, A. Holzwarth, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2792–2795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2647–2650.
- [87] a) J. Guo, J. Wu, G. Siuzdak, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1868–1871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1755–1758; b) M. T. Reetz, M. H. Becker, H.-W. Klein, D. A. Steckigt, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1872–1875; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1758–1761.
- [88] K. Ding, A. Ishii, K. Mikami, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 519–523; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 497–501. Die dort in Schema 3 angegebenen Strukturen von A4* und A5* sind vertauscht.
- [89] a) W. Kuhn, *Trans. Faraday Soc.* **1930**, *26*, 293–308; b) T. M. Lowry, H. S. French, *J. Chem. Soc.* **1932**, 2654–2656.
- [90] A. F. Drake, J. M. Gould, S. F. Mason, *J. Chromatogr.* **1980**, *202*, 239–245.
- [91] a) P. Salvadori, C. Bertucci, C. Rosini, *Chirality* **1991**, *3*, 376–385; b) P. Salvadori, C. Bertucci, C. Rosini in *Circular Dichroism. Principles and Application* (Hrsg.: K. Nakanishi, N. Berova, R. W. Woody), VCH, Weinheim, **1994**, S. 541–560.
- [92] A. Mannschreck, *Trends Anal. Chem.* **1993**, *12*, 220–225.
- [93] Zur Bestimmung der optischen Reinheit durch HPLC an nichtchiralen stationären Phasen unter Verwendung eines CD-Detektionssystems siehe: a) C. Bertucci, P. Salvadori, L. F. L. Guimaraes, *J. Chromatogr.* **1994**, *666*, 535–539; b) P. Salvadori, C. Bertucci, C. Rosini, *Chirality* **1991**, *3*, 376–385; c) A. F. Drake, J. M. Gould, S. F. Mason, *J. Chromatogr.* **1980**, *202*, 239–245.
- [94] K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833–856.
- [95] N. Oguni, T. Omi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823–2824.
- [96] Übersichten: a) J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581–1590; b) C. Rosini, L. Franzini, A. Raffaelli, P. Salvadori, *Synthesis* **1992**, 503–517; c) K. Mikami, Y. Motoyama, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1995**.
- [97] a) D. Kaufmann, R. Boese, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 568–569; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 545–546; b) K. Hattori, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3264–3265; c) K. Ishihara, H. Kurihara, M. Matsumoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6920–6930.
- [98] a) K. Maruoka, T. Itoh, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 310–312; b) J. Bao, W. D. Wulff, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3814–3815; c) D. P. Heller, D. R. Goldberg, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10551–10552; d) A. Graven, M. Johannsen, K. A. Jorgensen, *Chem. Commun.* **1996**, 2373–2374.
- [99] L. Pu, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405–2494; K. Mikami in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1995**, S. 397–407; M. T. Reetz, S. H. Kyung, C. Bolm, T. Zierke, *Chem. Ind.* **1986**, 824–824; D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954–974; K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1940–1941; K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949–3954; K. Mikami, M. Terada, S. Narisawa, T. Nakai, *Synlett* **1992**, 255–266; K. Mikami, M. Terada, S. Narisawa, T. Nakai, *Org. Synth.* **1992**, *71*, 14–21; A. Ketter, G. Glahsl, R. Herrmann, *J. Chem. Res. (M)* **1990**, 2118–2156; T. Mukaiyama, A. Inubushi, S. Suda, R. Hara, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1990**, 1015–1018; A. L. Costa, M. G. Piazza, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001–7002; G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467–8468; K. Maruoka, N. Murase, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2938–2939; D. R. Gauthier, Jr., E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2521–2523; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2363–2365; S. Weigand, R. Brückner, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1077–1084; T. Harada, M. Takeuchi, M. Hatsuda, S. Ueda, A. Oku, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2479–2482; C.-M. Yu, H.-S. Choi, W.-H. Jung, S.-S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7095–7098; S. Yamago, M. Furukawa, A. Azuma, J. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3783–3786.
- [100] a) S. Casolari, P. G. Cozzi, P. Orioli, E. Tagliavini, A. Umani-Ronchi, *Chem. Commun.* **1997**, 2123–2124; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431–432; c) S. Kobayashi, S. Komiyama, H. Ishitani, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1026–1028; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 979–981; d) T. Volk, T. Korenaga, S. Matsukawa, M. Terada, K. Mikami, *Chirality* **1998**, *10*, 717–721.
- [101] a) S. Kobayashi, H. Ishitani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4083–4084; b) S. Kobayashi, *Synlett* **1994**, 689–701; c) H. Kitajima, T. Katsuki, *Synlett* **1997**, 568–570; d) I. E. Marko, G. R. Evans, P. Seres, I. Chelle, Z. Janousek, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 113–122; e) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1290–1310; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236–1256; f) K. Mikami, O. Kotera, Y. Motoyama, H. Sakaguchi, *Synlett* **1995**, 975, zit. Lit.